616.3-053.2
M71

ION MIHU

OLGA TIGHINEANU

# MALADIILE DIGESTIVE LA COPII

Chișinău 2013

M 71

# MALADIILE DIGESTIVE
# LA COPII

723699

SL2

ION MIHU

OLGA TIGHINEANU

# MALADIILE DIGESTIVE LA COPII

Chişinău 2013

**Ministerul Sănătății al Republicii Moldova**
**Insituția Medico-Sanitară Publică**
**Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului**

*Lucrarea a fost aprobată de către:*
Seminarul științific de profil „Pediatrie" al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, proces verbal nr.1 din 21.06.2012 și Consiliul Științific al Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului nr.9 din 29.11.2012

Lucrarea este adresată pediatrilor, în special gastroenterologilor și hepatologilor, medicilor de familie, medicilor rezidenți, studenților. În context sunt expuse particularitățile anatomofiziologice ale tractului digestiv la copii, epidemiologia, etiopatogeneza, manifestările clinice, protocoalele explorărilor diagnostice și conduita de tratament, cu doze pediatrice. Manualul este fundamentat pe datele Protocoalelor Clinice Naționale și pe ultimele recomandări ale forurilor mondiale.

*Recenzenți:*
**Ludmila Cerempei,** doctor habilitat în medicină, profesor universitar.
**Dr. Pia Munkholm,** Digestive Center, Medicine Section, Herlev University Hospital, Copenhagen, Denmark.

*Autori:*
**Ion Mihu,** doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șeful secției gastroenterologie, IMSP ICȘDOSMșiC.
**Olga Tighineanu,** medic gastroenterolog, secția gastroenterologie, IMSP ICȘDOSMșiC.

## CUPRINS


**ABREVIERI** ..... 9
**ESOFAGUL** ..... 11
Particularitățile anatomofiziologice ..... 11
Refluxul gastroesofagian ..... 13
Esofagita ..... 22
Esofagita corozivă acută ..... 22
Esofagita alergică ..... 25
Esofagita mecanică ..... 26
Esofagita medicamentoasă ..... 26
Esofagita virală ..... 26
Esofagita micotică ..... 27
Esofagita tuberculoasă ..... 28
Esofagita luetică ..... 29
Actinomicoza esofagiană ..... 29
Esofagul Barrett ..... 31
Sindromul Mallory-Weiss ..... 35
Polipii esofagieni ..... 36
**STOMACUL** ..... 37
Particularitățile anatomofiziologice ..... 37
Infecția cu Helicobacter Pylori ..... 39
Gastrita și gastropatiile ..... 49
Gastritele acute ..... 52
Gastrita erozivă și/sau hemoragică ..... 52
Gastrita acută cu Helicobacter pylori ..... 54
Gastrita acută flegmonoasă ..... 54
Gastritele cronice ..... 55
Gastrita cronică cu Helicobacter pylori ..... 55
Gastrita atrofică și gastrita autoimună ..... 55
Gastropatiile ..... 57
Gastropatia de reflux ..... 57
Gastropatia indusă de antiinflamatorii nesteroidiene ..... 58
Formele speciale de gastrită cronică ..... 58
Gastrita limfocitară ..... 58
Gastrita cronică granulomatoasă ..... 58
Gastrita eozinofilică ..... 59
Ulcerul gastric și/sau duodenal ..... 60
Polipul gastric ..... 70
**CĂILE BILIARE ȘI VEZICULA BILIARĂ** ..... 72
Particularități anatomofiziologice ..... 72
Colecistita acută ..... 75
Colecistita cronică ..... 80
Diskinezia veziculei biliare și/sau a căilor biliare principale ..... 82
Litiaza biliară ..... 83
Colestaza ..... 89
Colangita acută ..... 109
**FICATUL** ..... 111
Particularități anatomofiziologice ..... 111

Hepatitele cronice ..... 114
Hepatitele virale ..... 117
Hepatita virală A ..... 117
Hepatita virală E ..... 120
Hepatita virală B ..... 122
Hepatita virală D ..... 135
Hepatita virală C ..... 137
Hepatita autoimună ..... 143
Colangita sclerozantă primară ..... 155
Ciroza hepatică ..... 159
Glicogenozele ..... 165
Boala Wilson ..... 169
Hemocromatoza primară ..... 174
**PANCREASUL ..... 177**
Particularităţi anatomofiziologice ..... 177
Pancreatita acută ..... 181
Pancreatita cronică ..... 187
Fibroza chistică ..... 191
Sindromul Zollinger-Ellison ..... 202
**DESHIDRATAREA ŞI DEREGLĂRILE ECHILIBRULUI HIDRIC, ELECTROLITIC ŞI ACIDO-BAZIC ... 205**
**INTESTINUL ..... 214**
Particularităţi anatomofiziologice ..... 214
Malabsorbţia intestinală ..... 219
Malabsorbţia glucidelor ..... 225
Malabsorbţia polizaharidelor ..... 226
Malabsorbţia dizaharidelor ..... 227
Deficitul de lactază ..... 228
Deficitul congenital de lactază fără lactozurie (tip Holzel) ..... 230
Deficitul congenital de lactază cu lactozurie (tip Durand) ..... 230
Deficitul congenital de lactază tip tardiv ..... 231
Deficitul dobîndit de lactază ..... 231
Deficitul de sucrază ..... 233
Deficitul de sucrază-izomaltază ..... 233
Deficitul congenital de trehalază ..... 234
Malabsorbţia monozaharidelor ..... 235
Deficitul de glucoză-galactoză ..... 235
Deficitul de fructoză ..... 236
Deficitul de glucoză-galactoză-fructoză ..... 237
Malabsorbţia lipidelor ..... 238
Abetalipoproteinemia ..... 238
Boala Anderson ..... 240
Boala Wolman ..... 240
Sindromul Sheldon –Rey ..... 241
Deficitul izolat de lipază pancreatică ..... 241
Malabsorţia congenitală a sărurilor biliare ..... 241
Malabsorbţia proteinelor ..... 243
Malabsorbţia congenitală a proteinelor ..... 245
Sindromul Shwahman-Diamond ..... 245
Sindromul Jonson-Blizzard ..... 248
Sindromul Pearson ..... 248
Deficitul de enterochinază ..... 249
Deficitul izolat de tripsină şi tripsinogen ..... 250

Enteropatia exudativă ..... 477
Bolile inflamatorii intestinale ..... 479
Sindromul intestinului scurt ..... 480
Polipii şi polipoza gastrointestinală ..... 481
Invaziile parazitare ..... 482
Intoxicaţiile acute şi cronice ..... 484
Răspunsuri ..... 487
**INDICELE DE LABORATOR ..... 490**
**BIBLIOGRAFIE ..... 493**

# Abrevieri

**5-NT** – 5-nucleotidaza
**ADN** – acid dezoxiribonucleic
**AINS** – antiinflamatoare nesteroidiene
**ALT** – alaninaminotransferaza
**ANA** – anticorpi antinucleari
**ASL-O** – antistreptolizina
**ASMA** – anticorpi anti-fibră musculară netedă
**AST** – aspartataminotransferaza
**BC** – boala Crohn
**BII** – bolile inflamatorii intestinale
**BRGE** – boala de reflux gastroesofagian
**CA** – colecistita acută
**CBP** – calea biliară principală
**CDC** – *Center for Disease Control*
**CIC** – complecşi imuni circulanţi
**CIHFP** – colestaza familială intrahepatică progresivă
**CSP** – colangită sclerozantă primară
**CT** – tomografia computerizată
**CU** – colita ulceroasă
**DB** – dischinezia veziculei biliare
**DDT** – diclor-difenil-tricloretanolul
**DS** – deviaţie standard
***EHPSG*** – *The European Helicobacter pylori Study Group*
**FA** – fosfataza alcalină
**GGTP** – gamaglutamiltranspeptidaza
**HAI** – hepatită autoimună
**HDL** – lipoproteine cu densitate mare (*High Density Lypoproteins*)
**IEL** – limfocite intraepiteliale
**IFN-γ** – interferon gamma
**IL** – interleukină
**IPP** – inhibitorii pompei de protoni
**LB** – litiaza biliară
**LDH** – lactatdehidrogenaza
**LDL** – lipoproteine cu densitate intermediară (*Low Density Lypoproteins*)
**MCC** – malformaţii congenitale de cord
**MENI** – sindromul de neoplazie endocrina multipla tip I
***NASPGHAN*** – *Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie şi Nutriţie Pediatrică*
**NF1** – neurofibromatoza de tip I
**ORL** – oto-rino-laringologie
**PAF** – polipoza adenomatoasă familială
**PCR** – proteina C reactivă
**PGE** – prostoglandine
**RGE** – refluxul gastroesofagian

**RH2** – H2-blocatori
**RMN** – rezonanța magnetică nucleară
**SEI** – sfincterul esofagian inferior
**SMA** – anticorpi anti-fibră musculară netedă
**TC** – tomografia computerizată
**TNF-α** – factor de necroză tumorală
**UD** – ulcerul duodenal
**UG** – ulcerul gastric
**VLDL** – lipoproteine cu densitate foarte mică (*Very Low Density Lypoproteins*)
**VSH** – viteza de sedimentare a hematiilor

# ESOFAGUL

## Particularităţile anatomofiziologice

Esofagul (lat. *œsóphagus*) este un organ tubular, de formă cilindrică, situat în mediastinul posterior, constituind prima porţiune a tubului digestiv.

Lungimea esofagului variază cu vîrsta, la nou-născut şi sugar este 7-9 cm, constituind aproximativ ½ din lungimea toracelui, la 1-3 ani 12-14 cm, la 5-10 ani 16-18 cm, la 15 ani 18 cm, iar la adolescent 20-25 cm. Lumenul esofagian la vîrsta de 2 luni este de 0,8-0,9cm; la 9-18 luni – 1,2-1,5 cm; la copii mai mari de 6 ani – 1,3-1,8 cm.

Esofagul are trei strîmtori fiziologice:

- *strîmtoarea cricoidiană*, situată la începutul esofagului;
- *strîmtoarea bronhoaortică* de la nivelul încrucişării cu aorta;
- *strîmtoarea diafragmatică* de la nivelul cardiei şi 3 porţiuni:
  - cervicală;
  - toracică;
  - abdominală (vezi figurele 1, 2).

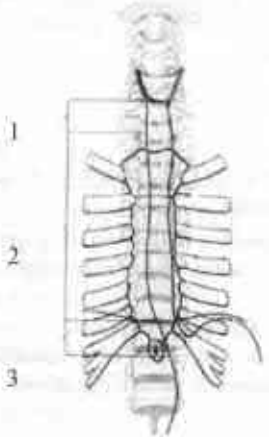



**fig. 1.** *Scheletopia esofagului.*
1 – porţiunea cervicală; 2 – porţiunea toracică; 3 – porţiunea abdominală.

**Limita superioară** a esofagului corespunde marginei inferioare a cartilajului cricoid (vertebra C6), iar **limita inferioară** corespunde cardiei, prin care esofagul se deschide în stomac. De la arcadele dentare, pînă la nivelul cardiei sunt aproximativ 40 cm.

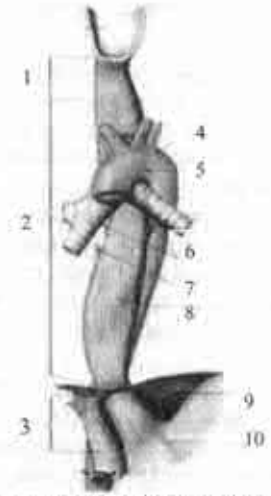



**fig. 2.** *Proiecţia anterioară a esofagului.*
1 – porţiunea cervicală; 2 – porţiunea toracică; 3 – porţiunea abdominală; 4 – arcul aortei; 5 – strîmtoarea bronhoaortică; 6 - ; 7 - ; 8 – esofagul; 9 – diafragma; 10 - porţiunea abdominală (cardiacă).

Cu structură, esofagul are 4 straturi:

- *mucoasa* este formată din epiteliu pavimentos stratificat, cu excepţia segmentului terminal, unde este cilindric unistratificat. Hotarul de trecere dintre aceste 2 tipuri de epiteliu, este delimitat de o linie în zig-zag, numită endoscopic „linia Z";
- *submucoasa* este bogată în fibre elastice şi glande tubulo-alveolare;

- *tunica musculară* are două straturi - unul intern cu fibre circulare şi unul extern, cu fibre longitudinale;
- *tunica externă* este formată din ţesut conjunctiv lax şi continuă cu cel mediastinal.

*Inervaţia intrinsecă* este coordonată de plexul mienteric Auerbach, situat între fibrele musculare longitudinale şi circulare, iar *inervaţia extrinsecă* este prezentată de inervaţia parasimpatică – vagală care stimulează peristaltica esofagului şi relaxează sfincterul esofagian inferior (SEI) şi inervaţia simpatică - cu origine în simpaticul toracal, care inhibă peristaltica esofagului şi contractă SEI.

*Închiderea esofagului este asigurată de:*
- esofagul abdominal;
- presiunea intraabdominală negativă;
- unghiul Hiss (incizura cardiacă) ascuţit, care în dereglări patologice şi devine obtuz permiţînd refluarea conţinutului gastric în lumenul esofagian.

Funcţia principală a esofagului este deglutiţia, ce asigură transportul bolului alimentar din cavitatea bucală, prin faringe şi esofag în stomac. Acest mecanism reflex este contituit din 3 etape: bucal, faringian şi esofagian.

*Timpul bucal* reprezintă traversarea istmului buco-faringian de către bolul alimentar, într-o perioadă de timp de 0,3 sec.

*Timpul faringian* reprezintă traversarea faringelui de către bolul alimentar, cu o durată de 0,2 sec.

*Timpul esofagian* variază în funcţie de consistenţa bolului alimentar şi durează 6-7 sec. Ascensiunea bolului alimentar prin esofag este asigurată de unde peristaltice primare şi secundare care învinge rezistenţa cardiei şi propulsează alimentele în stomac.

Particularităţile anatomofiziologice ale esofagului la copii, în raport cu adulţii, este diminuarea tonusului muscular a SEI, ce induce *deplasarea rapidă a alimentelor prin esofag*, scurtînd durata medie de trecere a produselor lichide la nou-născut şi sugarul mic pînă la 0,5-1,5 sec (copilul mare şi adulţii 7-8 sec), iar cele solide 7 sec şi respectiv 8-15 sec şi participă la *relaxarea SEI*, ce favorizează refluările conţinutului stomacal în esofag, explicînd simptomul comun tuturor sugarilor – regurgitaţia.

Actul de deglutiţie este reglat neuro-hormonal (*tab. 1*).

Funcţia esofagiană de transport a bolului alimentar este constituită din patru etape:
- *iniţierea deglutiţiei, ulterior masticaţiei;*
- *constituirea undelor primare şi secundare de propulsie a alimentelor;*
- *relaxarea SEI;*
- *transmiterea bolului alimentar stomacului.*

Undele primare provin din faringe şi sunt în relaţie cu actul de deglutiţie; iar cele secundare sunt induse de distensia esofagului şi diverşi iritanţi, şi nu interferează cu deglutiţia. Însă, în pofida acestor particularităţi, rolul primordial al contracţiilor peristaltice secundare este realizarea *clearance*-ului esofagian, prevenind astfel refluxul gastric.

**Tabelul 1.**

*Acţiunea hormonilor gastrointestinali şi a neurotransmiţătorilor asupra SEI (Bianchi et al., 1991)*

| ACŢIUNEA | DENUMIREA SUBSTANŢEI |
|---|---|
| **Contracţie** | *Gastrina, Colecistokinina, Motelina, Glucagonul, Polipeptidul pancreatic, Somatostatina, Substanţa P, 5-Hidroxipeptamina, Acetilcolina, Fenilefrina (alfa), Histamina $H_1$.* |
| **Relaxare** | *Colecistokinina, Secretina, Glucagonul, VIP, Peptidul Histidină Izoleucină, Peptidul Gastric Inhibitor, Peptidul calcitonin, Neurotensina, Acetilcolina (nicotinic), Izoproterenol (beta), Dopamina, Histamina $H_2$, Prostoglandinele.* |

# Refluxul gastroesofagian

**Definiţie**

***Refluxul gastroesofagian patologic*** (boala de reflux gastroesofagian) constituie refluarea periodică sau permanentă a conţinutului gastric în esofag.

***Reflux gastroesofagian fiziologic*** sunt refluările (regurgitaţii) ce apar la sugari, fără asocierea de vărsături.

***Reflux gastroesofagian funcţional*** reprezintă refluările ce apar la sugari, asociate cu vărsături.

***Reflux gastroesofagian secundar*** este refluarea conţinutului gastric în esofag asociată altor maladii.

***Esofagita de reflux*** este leziunea esofagului indusă de boala de reflux gastroesofagian.

**Epidemiologie**

Refluxul gastroesofagian (RGE) este una din cea mai întîlnită patologii în ţările dezvoltate, afectînd aproape unul din doi europeni. Incidenţa refluxului gastroesofagian, în populaţia pedia-trică este greu de apreciat, însă este cea mai frecventă maladie a esofagului întîlnită la sugar şi copii pînă la 1an (SUA: 1:300 sugari, Franţa: 1:500 sugari).

În SUA 50% din copii < 3luni – manifestă semne clinice; la 4luni ≈ 67%; la 12luni ≈ 5%; la 3-17ani ≈ 1,4-8,2%; adolescenţii care fumează ≈ 33%. Odată cu ocuparea poziţiei ortostatice, stabilirea alimen-taţiei solide, manifestările clinice ale refluxului gastroesofagian diminuează, astfel încît la copii > 2ani ≈ cu 60%, iar copii mai mari de 4ani circa cu 30-40%.

**Etiologie**

Cauzele RGE sunt determinate de particularităţile de vîrstă a copilului, factorul alimentar, mecanic, medicamentos, psihoemoţional, de patologiile asociate etc.

*Particularităţile de vîrstă.* În primele 3 luni de viaţă, porţiunea distală a esofagului nu realizează o coordonare eficientă dintre peristaltismul de deglutiţie şi activitatea motorie a SEI. Stomacul sugarilor este sferic fără eviden-ţierea unghiului Hiss, cu volum mic, tonus mic-şorat şi evacuare încetinită, unde funcţia de barieră a SEI este nedezvoltată.

*Factorul alimentar.* La copii mici alimentaţia lichidă şi semilichidă favorizează refluările; la copiii mai mari, abuzul de băuturi gazoase, sucuri (de roşii, citrice, mere, etc.), ciocolată, produse de patiserie, bucate prăjite, facilitează evacuarea gastrică întîrziată crescînd presiunea intragastrică, iar produsele cofein-componente, precum ar fi ceaiul, ca-feaua, coca-cola, minta rece micşorează tonusul SEI.

*Factori mecanici.* La copii mici sunt meteorismul, tusea; la copii mai mari – ridicarea greutăţilor, utilizarea corsetelor.

*Factorul medicamentos:* spasmolitice (papaverina, no-şpa, baralgina), anlagetice, sedative şi somnifere, colinergice, colinolitice, beta-adrenoblocante, agenţii adrenergici (salbutamolul, epinefrina), antagoniştii de Ca, nitraţii, xantinele, etc.

*Patologii asociate:* maladii de sistem (sclerodermie, sindromul Shoegren), piloro-stenoză, hernia hiatală, duodenostaza, ulcerul stomacal şi duodenal, colecistita, pancreatita.

*Alţi factori:* tabagismul, consumul de alcool la adolescenţi.

**Patogeneza**

În patogenia RGE intervin 3 factori de bază: *clearance*-ul esofagian, disfuncţia SEI şi disfuncţia gastrică (vezi figura 1).

*Clearance*-ul esofagian constă în neutralizarea conţinutului gastric, cu pH acid, de pH-ul alcalin al salivei şi mucusul esofagian, mărind volumul tranzitului intraluminal, pentru iniţierea a 1-2 unde peristaltice. Astfel, sialoreea apărută la refluarea conţinutului stomacal în lumenul esofagului, este un mecanism compensator.

*Clearence*-ul esofagian este format din patru mecanisme: *activitatea motorie a esofagului, forţa gravitaţională, saliva şi secretul glandelor esofagiene.*

*Activitatea motorie a esofagului* este asigurată de undele peristaltice, iar *forţa gravitaţională* este în dependenţă de vîrstă. La sugari (poziţie orizontală), *clearance*-ul esofagian este întîrziat, refluatul gastric este menţinut în esofag, cu iritarea mucoasei şi dezvoltarea esofagitei de reflux, la copii mai mari (ortostatism) contribuie la reîntoarcerea conţinutului gastric înapoi în stomac. *Saliva* prin bicarbonatul salivar neutralizează acidul refluat, evitînd iritaţia mucoasei esofagiene. Scăderea secreţiei salivare susţine refluatul acid şi ulterior iritarea chimică a mucoasei esofa-gului. *Secretul glandelor esofagiene* asigură rol protector asupra mucoasei esofagiene.

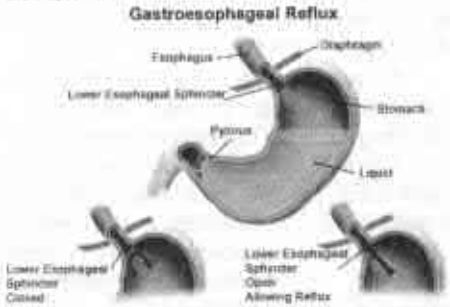



**fig.1.** *Mecanismul refluxului gastroesofagian.*

*Insuficienţa SEI* este determinată de scăderea presiunii bazale sfincteriene şi de relaxările lui tranzitorii, care permit refluarea conţinutului gastric în lumenul esofagian.

*Presiunea bazală a SEI* la copii, în condiţii fiziolgice, este de 20 mm Hg, iar scade la 60-80% din copiii cu BRGE de la 0-5 mm Hg pînă la 15 mm Hg.

Diferenţa dintre presiune esofagiană şi gastrică, numită „presiune de barieră" previn BRGE, concomitent cu SEI.

*Relaxările tranzitorii ale SEI* se datorează undelor peristaltice secundare propulsate de contracţia muşchilor esofagieni la deglutiţie. Se consideră fiziologice pînă la vîrsta de 6 săpătmîni – 3 luni la copii născuţi la termen şi se prelungeşte în funcţie de gradul de prematuritate. Ele devin patologice la dereglarea mecanismelor de coordonare a fazelor de deglutiţie cînd în esofag apar unde peristaltice denumite „improprii", cu frecvenţa şi durata 5-30 sec. (norma 5-10 sec) mărită.

Factori ce favorizează apariţia BRGE sunt *distoniile SEI* datorită afecţiuni musculaturii sfincteriene şi modificărilor structurilor ligamentare (ligamentul freno-esofagian şi ligamentul gastro-frenic); *disfuncţiile mecanice ale SEI*, prin modificarea presiunii normale şi scurtarea segmentului intraabdominal al esofagului; *hormonii, peptidele, medicamentele*, ce acţionează prin creşterea sau scăderea presiunii sfincterului esofagian (vezi tabelul 1).

**Tabelul 1.**

*Substanţele ce influinţează presiunea SEI*

| SUBSTANŢE | ↑ PRESIUNEA | ↓ PRESIUNEA | |
|---|---|---|---|
| ***Hormoni*** | • Gastrina<br>• Motilina | • Secretina<br>• Somatostatin<br>• Glucagon | |
| ***Agenţi neurali*** | • Agonişti α - adrenergici<br>• Antagonişti β - adrenergici<br>• Agonişti colinergici | • Antagonişti α - adrenergici<br>• Agonişti β - adrenergici<br>• Antagonişti colinergici | |
| ***Substanţe medicamentouse*** | • Metoclopramida<br>• Domperidon<br>• Antacide<br>• Histamina<br>• Cisaprid<br>• Veuronium | • Teofilina<br>• Serotonina<br>• Morfina<br>• Blocanţii canalelor de calciu<br>• Barbiturice | • Nicotina<br>• Halotan<br>• Izofluran<br>• Diazepam<br>• Progesteron |
| ***Alimente*** | • Proteine | • Grăsimi<br>• Ciocolată | • Alcool, cafea<br>• Mentă |

*Disfuncția gastrică* poate fi condiționată de: creșterea volumului gastric; distensia gastrică, prin aerofagie sau supraalimentație de durată și evacuare gastrică întîrziată.

Se consideră că *H. pylori* scade rata BRGE prin diminuarea aciditatii gastrice, dar favorizează apariția bolilor digestive.

**Manifestările clinice** sunt variabile, în dependență de *vîrsta copilului*.

*La sugari și copii mici* se manifestă prin regurgitații, hipersalivație, vărsături, uneori însoțite de hematemeză, ce induc retardul ponderal, colici abdominale, la care se asociază neliniște, plîns, dereglări de somn.

*Preșcolarii*: dureri abdominale, deoarece nu pot diferenția senzația de arsură retrosternală.

*Copiii mari* acuză manifestări clinice similare maturilor: acuzînd dureri epigastrice, pirozis, plenitudine gastrică.

***Manifestările digestive***

Manifestările clinice sunt dominate de regurgitații, vome, pirozis, durere, disfagie, hipersalivație.

*Regurgitația* apare mai frecvent în decubit dorsal, după alimentații voluminoase.

*Vomele* unice sau repetate, uneori cu hematemeză; la copiii mai mari, pot fi precedate de grețuri.

*Pirozisul* este senzație de incomoditate, arsură sau „sfîșiere", în regiunea retrosternală, cu iradiere în regiunea gîtului, acuzat de copiii mari.

*Durerea* la sugari se manifestă prin colici abdominale, iar la copii mari prin trecerea dureroasă a bolului alimentar prin esofag (*odinofagie*) și apariția durerilor în regiunea de proiecție a esofagului indiferent de prizele alimentare (*esofagodinie*). *Disfagia* se resimte ca senzație de corp străin, pasajul alimentelor, sau chiar oprirea bolului alimentar.

*Hipersalivația* însoțește regurgitațiile, indiferent de vîrsta copilului.

***Manifestările extradigestive***

*Manifestările respiratorii* sunt manifestate prin tuse cronică nocturnă sau postprandială, wheezing recurent/cronic, detresă respiratorie, apnee, accese de cianoză.

Poate evolua prin astm bronșic (denumit și „astm gastric"), bronșită cronică, pneumonii recurente.

*Manifestările din partea organelor ORL* sunt otalgie sau otita recurentă, disfonie cronică, stridor laringian, laringită recurentă, parestezii faringiene, laringospasm.

*Manifestările neurocomportamentale* sunt exprimate prin agitație și iritabilitate, îndeosebi postprandial, tulburări de comportament și/sau de somn, uneori convulsii.

*Manifestările cardiace* decurg cu accese de bradicardie sau dereglări vasomotorii, dureri retrosternale.

**Diagnosticul**

Pînă la moment nu există un examen unic ce ar putea afirma sau infirma diagnosticul de RGE, fiecare avînd avantajele și dezavantajele sale, iar indicarea unuia din ele, la copii, trebuie minuțios ajustat pentru a evita agresiunea și cheltuielile inutile.

***Examenul endoscopic*** se indică, dacă tratamentul empiric nu a fost eficient. Pune în evidență esofagita, severitatea ei, gradul stricturii, metaplazia Barrett, precum și alte modificări, precum și determinarea patologiilor concomitente din partea stomacului, duodenului.

Examinarea endoscopică determină gradul de afectare a mucoasei esofagiene (după Savary-Miller, modificarea J.Navaro, 2000, vezi tabelul 2) și răspîndirea procesului (Los-Angeles, 1998, vezi tabelul 3).

**Tabelul 2.**

*Clasificarea endoscopică, după gradul de afectare Savary-Miller, modificarea J.Navaro, 2000*

| Stadiul | *Particularităţi* |
|---|---|
| **Stadiul I** | hiperemii solitare unice sau multiple amplsate mai sus de linia Z; |
| **Stadiul II** | eroziuni longitudinale, necirculare, cu risc hemoragic; |
| **Stadiul III** | eroziuni circulare, confluente cu cele longitudinale, cu risc de hemoragiere, fără stenoză; |
| **Stadiul IV** | ***A*** – ulceraţii cu stenoză sau cu metaplazie; |
| | ***B*** – stenoză fără eroziuni, ulceraţii. |

**Tabelul 3.**

*Clasificarea endoscopică, după răspîndirea procesului, Los-Angeles, 1998*

| *Gradul* | *Particularităţi* |
|---|---|
| **Gradul A** | schimbări inflamatorii pînă la 5 mm limitate de un singur pliu; |
| **Gradul B** | schimbările mucoasei depăşesc 5 mm, dar sunt în limitele a 2 pliuri; |
| **Gradul C** | schimbările mucoasei se extind pe cîteva pliuri dar nu sunt circumferinţiale; |
| **Gradul D** | schimbările mucoasei sunt circulare şi implică circa 2/3 din circumferinţa esofagului. |

***Examenul histologic*** este recomadat în esofagite inaparente sau pentru precizarea etiologiei esofagitei.

***Examenul radiologic cu bariu*** se indică pentru confirmarea prezenţei complicaţiilor, anomaliilor de esofag (dischinezii, stricturi, hernie hiatală, compresiei intrinseci etc.), stomac, duoden, intestin subţire, colon.

Apreciază gradul refluxului în funcţie de refluarea substanţei baritate în lumenul esofagian:

- **Gradul I** – *substanţa de contrast ocupă treimea inferioară a esofagului;*
- **Gradul II** – *nivelul traheii;*
- **Gradul III** – *nivelul epiglotei.*

*Monitorizarea pH-lui esofagian timp de 24 ore sau de minim 18 ore* este calificat ca procedeu de elecţie, denumit şi „standardul de aur" (vezi tabelele 4, 5).

Este indicată la bolnavii cu simptome de reflux gastroesofagian, examen endoscopic normal şi lipsă de răspuns la tratamentul cu IPP şi RH2; bolnavii care au indicaţie chirurgicală (indiferent de procedeul antireflux); diferenţierea manifestărilor clinice atipice; postoperator cînd simptomatologia refluxului gastroesofagian persistă.

Metoda pune în evidenţă tipul refluxului (clinostatism, ortostatism şi combinat), apreciază starea cardiei, durata fazei acide şi alcaline în clino- şi ortostatism, iar prin introducerea substanţelor acide este posibilă evaluarea gradului de compensare a mecanismelor antireflux. La fel este element de bază al cercetărilor orientate în determinarea mecanismelor fiziopatologice ale maladiei.

*Tehnica* este bazată pe înregistrarea continuă a devierilor pH-ului esofagian de către electrozii amplasaţi la 5 cm deasupra SEI şi conectaţi cu un sistem compact de înregistrare pe care copilul îl poartă pe parcursul anumitei perioade (12, 18, 24 ore). Pe parcursul pH-metriei se elaborează „anexa de monitorizare" unde se fixează ora şi caracterul activităţilor care au favorizat refluarea din stomac (episoadele de tuse, plînsetul, eforturile de defecaţie etc.). Datele culese de pe monitor sînt descărcate şi prelucrate electronic, automat de programe specializate, înzestrate cu module ce calculează diferite scoruri. Unul din cele mai utilizate scoruri este scorul De Meester. Particularitatea acesui scor este că, în pediatrie, poate fi aplicat doar la copii mari, el fiind examinat pe pacienţi adulţi. Atunci cînd acesta are valori:

- pînă la 5%, refluările gastrice se consideră fiziologice;
- 5-10% specifică refluxul gastroesofagian patologic.

**Tabelul 4.**

*Datele fiziologice ale pH-monitorizării esofagului la copii (după Tytgat).*

| *Parametrii evaluaţi* | *Copiii < 15 zile* | *Copiii < 4,5 luni* |
|---|---|---|
| **Nr. total de refluxări în 24 ore** | 7,7 ±6,51 | 19,98±16,10 |
| **Timpul total al refluxărilor (pH< 4)** | 1,20± 0,91 | 4,18±2,60 |
| **Nr. refluxărilor cu durată >5 min** | 0,64 ±0,59 | 3,24 ±2,41 |
| **Durata celei mai lungi refluări (min)** | 3,8 ±1,9 | 11,8 ± 7,8 |

**Tabelul 5.**

*Valorile medii ale limitei fiziologice superioare ale refluxului gastroesofagian, în funcţie de vîrstă.*

| *Parametrii evaluaţi* | *Sugari* | *Copii* | *Adulţi* |
|---|---|---|---|
| **Nr. total de refluxări în 24 ore** | 73 | 26 | 45 |
| **Nr. refluxărilor cu durată >5 min** | 9,7 | 6,8 | 3,2 |
| **Indexul de reflux (cota de timp a refluărilor cu pH< 4)** | 11,7% | 5,4% | 6% |

***Manometria esofagiană*** este indicată pentru intervenţia chirurgicală, este puţin utilizată în pediatrie, în special, la sugari, deoarece presupune sedare. Metoda evaluează tensiunea SEI, motilitatea corpului esofagian şi presiunea intraesofagiană. Permite recoltarea biopsiei în formele atipice de RGE (prezenţa durerilor retrosternale, tusea cronică), dar nu pune în evidenţă refluările stomacale la propriu, iar pentru realizare este nevoie de respectarea unor cerinţe.

***Examenul ecografic al esofagului*** remarcă spasmul, stenoza pilorului şi întîrzierea golirii gastrice.

***Scintigrafia esofagului*** apreciază numărul, volumul şi durata episoadelor de reflux, după ingerarea unui volum de lapte cu sulfură coloidală de $Th^{99}$. Se înregistrează imagini la 30-60 secunde din poziţii antero-posterioare şi laterale. Tranzitul esofagian se calculează total sau segmentar, considerîndu-se patologic cînd refluatul din stomac constituie *4% din volumul ingerat*. Scintigrafia prezintă unele avantaje şi faţă de pH-metrie, deoarece fixează episoadele de reflux, indiferent de pH-ul refluatului. Metoda este indicată în cazul suspectării aspiraţiilor pulmonare.

Investigaţiile paraclinice suplimentare sunt indicate pentru diagnosticul manifestărilor extradigestive.

***Radiografia cutiei toracice*** este indicată în cazul asocierii manifestărilor respiratori, *ECG* pentru diferenţierea durerilor precordiale. În determinarea patologiilor asociate este recomandată ***examenul ecografic***, pentru a exclude o altă etiologie a durerilor abdominale.

***Ecoencefalografia şi electroencefalografia,*** pentru diagnosticul diferenţial a simptomatologiei neurocomportamentale.

***Hemoleucograma*** este obligatorie pentru sugar şi copilul mic, datorită riscului sporit de pierderi sangvine, în special, *per diapedesum*, în cadrul esofagitei de reflux.

***Examinarea maselor fecale la sînge ocult*** poate explica o eventuală pierdere de sînge datorată esofagitei de reflux şi determină tactica de tratament.

**Diagnosticul diferenţial.** Refluxul gastroesofagian trebuie diferenţiat de alte patologii cu manifestări clinice similare (vezi tabelul 6).

*Regurgitaţia* şi *ruminaţia* sunt redate la capitolul *„Dereglările gastrointestinale funcţionale"*.

*Eructaţia* este eliminarea zgomotoasă a aerului din stomac.

*Vărsătura* este reprezentată de eliminarea pe cale orală a conţinutului gastric, în urma contracţiei puternice a stomacului şi peretelui muscular abdominal.

Diagnosticul diferenţial se face şi cu: stenoza hipertrofică de pilor, spasmul piloric, hernia gastrică transhiatală, stenoze esofagiene, ulcerul gastric şi duodenal, afecţiuni cronice ale veziculei biliare, alergiile alimentare.

723699

**Tabelul 6.**

*Diagnosticul diferențial al refluxului gastroesofagian la copii în funcție de formele clinice.*

| CRITERII | BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN | REFLUX GASTROESOFAGIAN FIZIOLOGIC | REFLUX GASTROESOFAGIAN FUNCȚIONAL | REFLUX GASTROESOFAGIAN SECUNDAR |
|---|---|---|---|---|
| ***Vîrsta*** | orice vîrstă | sugari < 2-3 luni | sugari > 2-3 luni | orice vîrstă |
| ***Factorul alimentar*** | pre-, postprandial și între mese | postprandial, supraalimentația agravează | pre-, postprandial și între mese | pre-, postprandial și uneori între mese |
| ***Vome*** | prezente sau absente | absente | prezente | prezente sau absente |
| ***Somnul*** | prezent indiferent de fază somnului | absent | frecvent în faza de adormire | prezent indiferent de fază somnului |
| ***Tratament*** | necesită tratament | nu necesită tratament | nu necesită tratament | tratamentul maladiei de bază |
| ***Complicații*** | complicații digestive și extradigestive | absente | uneori retard ponderal | maladia de bază |

**Tabelul 7.**

*„NAN antireflux" – beneficiile principale ale formulei*

| | |
|---|---|
| **Amidonul de cartof** | – crește viscozitatea conținutului gastric |
| **Proteina OptiPro comfort** | – crește viteza de evacuare a conținutului stomacal |
| ***LR comfortis* (Lactobacillus reuteri)** | – normalizează microflora intestinală<br>– ameliorează motilitatea intestinală |
| **Trigliceridele cu lanț mediu (40% din conținutul lipidic)** | – sursă energetică ușor asimilabilă, ce facilitează absorbția calciului și magniului |

**Tratamentul** refluxului gastroesofagian la copii este complex și prevede: suportul psihologic părinților, regimul igienodietetic, terapia posturală, tratamentul medicamentos, chirurgia antireflux. Alegerea unei metode sau a unei combinări dintre ele se decide în funcție de: vîrsta copilului, gradul de reflux, complicațiile prezente.

**Măsurile generale.** ***Suportul psihologic al părinților.*** Părinților li se explică cauzele apariției refluxului fiziologic și funcțional, la sugari și copii mici, care decurge pînă la vîrsta de 1 an.

***Regimul alimentar*** *la sugari și copii mici* constă în divizarea unei mese în 3 – 4 runde pentru a permite copilului să eructeze; administrarea lichidelor între mese, la 1 – 2 ore după, nu în timpul acestora; ultima priză alimentară să se dea cu 3 – 4 ore înainte de somn, cu alimente îngroșate *(condensarea alimentară naturală și curativă).*

*Condensarea alimentară naturală* prevede suplimentarea rației cu produse naturale dense (terci).

*Condensarea alimentară curativă* (alimentare cu formule condensate) prevede administrarea *„coagulanților alimentari"* precum: *„NAN antireflux"* (vezi tabelul 7) este o protecție sigură împotriva regurgitațiilor. Efectul se datorează, prezenței în componența sa a amidonului de cartof și dominarea fracției serice de 100% (moderat hidrolizat). Conținutul de proteină OptiPro comfort este minim de 1,2 gr.

*La copii mari și adolescenți* sunt recomandate mese mici și frecvente, la ore regulate, evitarea somnului imediat după masă, evitarea alimentelor ce ar stimula secreția gastrică (condimente, cafea, cacao, ciocolata, mese copioase bogate în grăsimi);

la hiperponderali se recomandă regim hipocaloric și activități fizice. Evitarea eforturilor de orice geneză, ce cresc presiunea intraabdominală și administrarea argumentată a medicamentelor. Evitarea corsetelor, centuri prea strînse, ridicarea greutăților, activitățile ce presupun poziție anteflectată a corpului. Combaterea tusei, interzicerea fumatului.

**Tratamentul postural** prevede ridicarea patului în regiunea capului cu aproximativ 30° sau utilizarea pernelor speciale anti-reflux (vezi figura 2).



**fig. 2.** *Tratamentul postural.*

**Conduita terapeutică.** ***NASPGHAN*** și ***ESPGHAN***, 2009 recomandă utilizarea strategiei *„step-up"* și *„step-down"* [Schwarz, 2010], în funcție de eficiența terapeutică.

În RGE diagnosticat primar și formele ușoare, tratamentul se inițiază prin strategia *„step-up"*, iar în forma moderată și severă și ineficiență se aplică *„step-down"*.

**Strategia *„step-up"*** *constituie „urcarea" de la o doză minimă la una maximă.*

**Strategia *„step-down"*** *constituie „coborîrea" de la o doză maximă la una minimă.*

Avantajele strategiei *„step-down"* prevalează asupra strategiei *„step-up"*, prin: ameliorarea simptomelor, evitarea investigațiilor suplimentare, strategia este potrivită în scopul prevenirii recidivelor esofagitei de reflux, raportul cost/beneficiu este potrivit.

Inițial, în RGE se administrează tratament empiric cu RH2/IPP (4 săptămîni), în ineficiență se indică examennul endoscopic, stabilindu-se strategia terapeutică, conform gradului de esofagită, timp 8-12 săptămînni:

- *esofagita gr. I* se prelungește tratamentul cu RH2;
- *esoafagita de gr. II* – IPP jumatate doză;
- *esofagita de gr. III* – IPP doză standard;
- *esofagita gr. IVA* – IPP doză dublă.

Lipsa răspunsului la tratament la ultima etapă necesită efectuarea pH-metriei timp de 24 h, pentru excluderea altor patologii.

La recedivarea RGE se administrează tratamentul empiric cu IPP doză dublă 2 săptămîni (*„step-down"*), în caz de ineficiență se efectuează examenul endoscopic, stabilindu-se strategia terapeutică, conform gradului de esofagită, iar terapia de întreținere se efectuează cu RH2, timp de 8-12 săptămînni.

***Tratamentul medicamentos***

**Blocatorii receptorilor $H_2$** acționează prin scăderea secreției gastrice, inhibînd RH2 la nivelul celulelor parietale gastrice, din aceștia fac parte: Cimetidina (generația I), Ranitidina (generația II), Famotidina (generația III), Nizatidina (generația IV).

Scala efectului prokinetic RH2 este:
Ranitidina = Nizatidina >> Cimetidina > Famotidină

**Quamatel® (Famotidina)**

*Forma de livrare:*

- **Quamatel® mini** (comprimate filmate10 mg);
- comprimate filmate 20 mg;
- liofilizat pentru soluție injectabilă 20 mg în flacoane.

*Doza:*

- *1-16 ani:* 0,25 mg/kgc/zi, *i/v*, în 2 prize.
- viteza infuziei *i/v* să nu depășească 10mg/minut (în mediu timp de 15-30 min).

***Sau***

- *< 3 luni:* 0,5 mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză, 8 săptămîni;
- *3-12 luni:* 0,5 mg/kgc/zi, *per os*, în 2 prize, 8 săptămîni;
- *1-16 ani:* 1-1,2 mg/kgc/zi, *per os*, în 2 prize, 8 săptămîni, doza maximală 40 mg/zi.

**Ranitidina**

*Forma de livrare:*

- comprimate/capsule 25mg, 75mg, 150mg, 300mg;
- comprimate efervescente 150mg;
- sirop 15mg/ml;
- soluție injectabilă 1mg/ml, 25mg/ml.

*Doza:*

- *nou-născuți (< 28 zile):*
  - 2-4 mg/kgc/zi, *per os*, 2 prize;
  - 2 mg/kgc/zi, *i/v*, 3 prize.
- *sugarii și copii > 1 an:*
  - 5-10 mg/kgc/zi, *per os*, 2 prize.

**Nizatidina:**

*Forma de livrare:*

- comprimate 75mg;
- capsule 150mg, 300mg;
- soluție orală 15mg/1ml.

*Doza:*

- *copii > 6 ani:* 5-10 mg/kgc/zi, *per os*, în 2 prize.

**Cimetidina,** la copii pînă la 16 ani este indicată doar dacă beneficiile depășesc riscurile:

*Forma de livrare:*

- comprimate 200mg, 300mg, 400mg, 800mg;
- soluție orală 300mg/5ml;
- soluție (fiole) 150mg/1ml.

*Doza:*

- *< 1 an:* 10 – 20 mg/kgc/zi, *per os, i/v, i/m*, în 4 prize;
- *1-16 ani:* 30-40 mg/kgc/zi, *per os, i/v, i/m*, în 4 prize.

Efectele adverse sunt legate de hepatoxitate, reacții anafilactice, bradicardie, bloc atrio-ventricular, hipotensiune, rar convulsii neurotoxice.

**Inhibitorii pompei de protoni** reprezintă medicația de elecție în tratamentul BRGE, folosiți în clinică din 1989, dezactivează pompele de protoni din celulele parietale (pompele H+/K+ – ATP-aza) inducînd astfel supresia acidului clorhidric. IPP sunt reprezentați de: Omeprazol (generația I), Lansoprazol (generația II), Esomeprazol (generația III), Pantoprazol (generația IV) și generația V – Rabeprazol *(generațiile III și IV se administrează doar la adulți).* Conform recomandărilor ***NASPGHAN și ESPGHAN, 2009*** cei mai eficienți la copii sunt omeprazolul, lansoprazolul și esomeprazolul. La copii mai mici de 10 ani doza de IPP se ajustează la kgc, iar la copii mai mari doza standard este similară adulților.

**Omeprazol**

*Forma de livrare:*

- capsule, comprimate 10mg, 20mg, 40mg;
- suspensie orală 2mg/ml.

*Doza:*

- 0,6-1,2 mg/kgc/zi, *per os*, 1-2 prize;

***sau***

- 5-10 kg: 5 mg, *per os*, 1 priză;
- 10-20 kg: 10 mg, *per os*, 1 priză;
- copii > 20 kg: 20 mg, *per os*, 1-2 prize.

**Lanzoprazol**

*Forma de livrare:*

- capsule/comprimate 15 mg, 30 mg.

*Doza:*

- 0,7-2,0 mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză, dimineața

***sau***

*BRGE, cu esofagită*

- ***copii < 1 an***
  - siguranță și eficacitate n-a fost stabilită.
- ***1-12 ani:***
  - < 30 kg: 15 mg, per os, 1 priză, 8-12 săptămîni;
  - >30 kg: 30 mg, per os, 1 priză, 8-12 săptămîni.
- ***>12 ani:***
  - 30 mg, per os, 1 priză, 8-12 săptămîni.

*BRGE, fără esofagită*

- ***<12 ani:***
  - siguranța și eficacitate n-a fost stabilită.
- ***>12 ani:***
  - 15 mg, per os, 1 priză, 8 săptămîni.

**Esomeprazol**

*Forma de livrare:*

– capsule 20 mg, 40 mg.

*Doza:*

**Oral**

- ***<1 un:*** siguranţă şi eficacitate n-a fost stabilită;
- ***1-11 ani:*** 10-20 mg, *per os*, 1 priză, 8 săptămîni;
- ***> 12 ani:*** 20-40 mg, *per os*, 1 priză, 8 săptămîni;

**Intravenos**

- este indicat în tratamentul de scurtă durată, a BRGE, cu esofagită erozivă, cînd terapia orală este inadecvată;
- *1 lună-1 an:* 0,5 mg/kgc/zi, i/v, 1-2 prize;
- *1-11 ani:* 10-20 mg, *per os*, 1-2 prize;
- *12-17 ani:* 20-40 mg, *per os*, 1-2 prize;
- *greutate < 55kg:* 10 mg, *per os, i/v*, 1-2 prize;
- *greutate > 55kg:* 20 mg, *per os, i/v*, 1-2 prize.

Reacţiile adverse sunt: oboseala, ameţeli, cefalee, greaţă, dureri abdominale, dereglarea tranzitului intestinal. Omeprazolul poate induce citoliză hepatică, anemie hemolitică, neuropatie periferică, erupţie cutanată.

**Antiacidele** ameliorează *clearance*-ul esofagian şi tonusul SEI. Sunt administrate în formele uşoare, din cauza duratei scurte de acţiune şi a reacţiilor adverse la administrarea de durată.

Se administrează cu 1 ½ - 2 ore după mesele principale şi înainte de somn.

**Hidroxid de aluminiu şi hidroxid de magneziu**

*Forma de livrare:*

- suspensie buvabilă 125ml,150ml, 200ml, 170ml, 200ml, 355ml;
- comprimate masticabile N8 şi N10.

*Doza:*

- 18 luni-10ani: 5 ml, *per os*, 4-6 prize;
- 10-15ani: 10 - 15ml, *per os*, 4-6 prize.

**Prokineticele.** Conform recomandărilor ***NASPGHAN şi ESPGHAN, 2009*** posibilele efecte adverse ale agenţilor prokinetici prevalează asupra beneficiilor potenţiale. Din acest motiv, nu este justificată suficient utilizarea metoclopramidei, domperidonei, eritromicinei în BRGE.

**Tratamentul chirurgical** se efectuează în caz de rezistenţă la tratamentul medicamentos (nu prevăd cazurile de rezistenţă la tratamentul de scurtă durată) şi la dezvoltarea complicaţiilor severe. Indicaţiile absolute pentru intervenţie chirurgicală este stenoza esofagiană, esofagul Barrett, apneea, hernia hiatală largă, displazia pulmonară, malnutriţia.

Se consideră eficient prin aplicarea fundoplicaţiei după Nessen, obiectivele căreia sunt: refacerea unghiului His, calibrarea hiatusului esofagian lărgit şi reconstituirea ligamentului gastrofrenic şi repunere.

**Complicaţiile digestive** sunt stricturа esofagiană, esofagul Barrett, iar cele extradigestive: weezing, tuse, stridor, apnee, luringită, pneumonie recurentă, anemie, hipoproteinemie, cea mai periculoasă complicaţie este sindromul morţii subite.

**Evoluţia** în formele uşoare este spontană spre o ameliorare după vîrsta de 4-6 luni. La copilul mai mare evoluţia este de durată, în funcţie de complicaţiile asociate şi eficienţa tratamentului indicat.

**Pronosticul** este favorabil, dar dependent de complicaţiile apărute şi răspunsul la tratament.

# Esofagita

**Definiţie**

***Esofagita*** este inflamaţia acută sau cronică a mucoasei esofagului.

**Epidemiologie**

Cea mai frecventă esofagită acută la copii este esofagita corozivă, care afectează în special copii mici (2-4 ani) şi adolescenţii, prin ingestia voluntară, cu tentativă de suicid. Incidenţa generală creşte datorită lipsei educaţiei sanitare, condiţiilor socio-economice vulnerabile, a utilizării şi lăsării la îndemna copiilor substanţelor chimice.

Rata esofagitelor bacteriene a scăzut datorită implimentării antibioticoterapiei, iar ponderea esofagitelor virale, micotice şi eozinofilice este în creştere. Cazuistic pentru copii este esofagita luietică, care cel mai des apare congenital.

Deşi în realitate ponderea esofagitelor este subestimată la copiii cu BRGE, esofagita de reflux este determinată la 61-83%.

**Etiologie**

**I. Esofagita neinfecţioasă**

- *esofagita chimică:*
  - esofagita corozivă:
    - prin acizi;
    - prin substanţe alcaline;
  - esofagita de reflux.
- *esofagita mecanică:*
  - prin aspiraţia corpilor străini;
  - traumatică prin intubaţie endotraheală, examen endoscopic;
  - la administrarea alimentelor fierbinţi sau foarte reci.
- *esofagita alergică;*
- *esofagita medicamentoasă.*

**II. Esofagita infecţioasă**

- *esofagita virală:*
  - *Citomegalovirus, Herpes Simplex,* virusul varicelei, rujeolei,adenovirus;
- *esofagita bacteriană*
  - streptococ, bacilul difteric, bacilul Koch, *Treponema pallidum;*
- *esofagita micotică:*
  - *Candida Albicans,* Actinomycecetis, *Mucoraceae;*
- *esofagita parazitară.*

**III. Esofagitele particulare** sunt esofagitele maladiilor de sistem.

## Esofagita corozivă acută

**Etiologie.** Esofagita corozivă este provocată de substanţe alcaline sau acide. Substanţele alcaline sunt implicate în 70% cazuri, sunt ingerate în cantitate mare, datorită lipsei gustului. Acestea constituie hidroxidul de sodiu, de potasiu, de amoniu, detergenţii de ţeve, rufe şi spălat vase, atît forme lichide (10-25%) cît şi formă granulară (50-95%).

Substanţele acide se intîlnesc în 20% cazuri, ingerarea lor este limitată, datorită gustului specific (amărui, acid. etc), mai des acidul clorhidric, sulfuric, oxalic şi azotic. Concentraţia agenţilor chimici (de viceu, de înlăturare a ruginei, petelor) variază de la 8 la 65%.

Esofagita corozivă poate fi provocată şi de alimente prea fierbinţi sau prea reci.

**Patogeneza.** Acţiunea substanţelor chimice asupra mucoasei esofagiene este prelungită prin răspunsul spasmatic al musculaturii esofagiene (mecanism compensator) şi datorită stricturilor fiziologice ale esofagului. Intensitatea leziunilor este în dependenţă de vîrsta copilului, la copii mai mici de 2 ani leziunile se localizează în segmentul superior (datorită comprimării esofagului de către timus), iar la copii mai mari de 2 ani în segmentul inferior.

**Tabelul 1.**

*Stadiile esofagitei corozive, după Belinoff.*

| Stadiul | Faza | Durata | Leziunile prezente |
|---|---|---|---|
| I | *inflamaţie* | 24-48 ore | hiperemie, edem, descuamare epitelială |
| II | *necroză* | 2-4 săpt. | focare de necroză cu diferită extindere şi profunzime (în dependenţă de tipul substanţei de acţiune) care sunt delimitate de schimbări inflamatorii, tromboze şi hemoragii punctiforme |
| III | *granulaţie* | 5-6 săpt. | proliferarea fibroblaştilor cu formarea de depozite colagene şi apariţia ţesutului de granulaţie, formarea vaselor sangvine noi |
| IV | *cicatrizare* | pînă la 3 luni | cicatrizarea leziunilor se va evidenţia din săptămîna 2-3-a |

**Morfopatologie.** Leziunile sunt în dependenţă de tipul, cantitatea şi durata de acţiune a substanţelor chimice asupra mucoasei esofagului. Acizii şi sărurile au acţiune coagulantă, cu leziuni limitate, iar bazele au acţiune lichefiantă, cu leziuni profunde. Krey, 1952 şi Leape, 1971 au confirmat experimental că o soluţie cu concentraţia de 3,8% de sodă caustică, avînd contact timp de 10 secunde cu ţesuturile, determină necroză pînă la musculatura esofagului, iar concentraţia de 22% produce necroză transparietală.

Evoluţia esofagitei corozive parcurge cîteva stadii: inflamaţie cu necroză, formarea ţesutului de granulaţie şi cicatrizarea (vezi tabelul 1). Schimbările morfopatologice din esofagita corozivă implică şi alte organe: cavitatea bucală, căile respiratorii superioare.

**Manifestările clinice** evoluează cu 3 perioade: *acută (de stare), subacută (de acalmie)* şi *cronică (faza de stenoză esofagiană).*

*Debutul* este brusc, din momentul ingestiei, prin arsură dureroasă de intensitate violentă localizată la nivelul buzelor, regiunea bucală şi/sau cea retrosternală, prin regurgitaţii şi vome. Se agravează starea generală a copilului prin apariţia de paloare, tahicardie, anxietate, sialoree, iar în unele cazuri prezenţa şocului sau colapsului, datorită durerilor violente sau absorbţiei substanţei.

În *perioada acută* a maladiei, la 10-24 ore de la ingerarea toxicului durerea este mai violentă, apare hematemeza, diareea, melena, etc. Semnele generale şi locale diminuează către a treia zi.

*Perioada subacută* sau faza de acalmie, este înşelatoare, după aproximativ 5 zile de la accident, cînd mucoasa esofagiană afectată a fost eliminată şi a început procesul de reparaţie, prin granulaţie. Cicatrizarea creează stenoza esofagului, în funcţie de profunzimea şi generalizarea leziunilor.

*Perioada cronică* este constituită, după a 3-a saptămînă de la ingerare, manifestată prin disfagie pentru alimentele solide şi, ulterior, şi pentru cele lichide, voma şi retard ponderal.

Esofagita corozivă evoluează prin 3 forme clinice: uşoară, moderată sau severă.

**Diagnosticul** este stabilit pe anamneză, ce oferă informaţii cu privire la momentul ingestiei, cantitatea şi tipul substanţei corozive, (criterii dificil de apreciat la copii) şi examenelor paraclinice.

***Hemoleucograma*** poate evidenţia leucocitoză, cu deviere spre stînga, VSH accelerat, la asocierea infecţiei.

***Examenul sumar al urinei*** poate remarca prezenţa toxinelor sau apreciază afectarea renală.

***Testele biochimice:*** ureea, creatinina pentru evaluarea funcţiei renale, ALT, AST, bilirubina totală şi fracţiile, proba cu timol, proteina totală pentru aprecierea funcţiei hepatice.

***Examenul endoscopic*** în esofagitele corozive nu are indicaţii de urgenţă. Această metodă evaluează gradul leziunilor (vezi tabelul 2), eficacitatea terapeutică servind indicaţii la intervenţie chirurgicală. Una din contraindicaţiile majore este forma ulcerativă severă, din cauza pericolului de perforaţie.

**Tabelul 2.**

*Clasificarea endoscopică a esofagitelor corozive, Loeb, 2002*

| Gradul | | Aspectul endoscopic |
|---|---|---|
| I | | eritem şi edem |
| II | *A* | hemoragii, eroziuni, ulceraţii cu exudat |
| | *B* | ulceraţie circumferenţială |
| III | | ulcere profunde multiple de culoare maro, gri sau neagră |
| IV | | perforaţie |

***Examenul radiologic*** pune în evidenţă leziunile esofagului, stomacului, intestinului, prezenţa stenozei, aria ei şi prezenţa sau nu a dilataţiei esofagiene compensatorii din regiunea suprastenotică, prezenţa fistulelor din mediastin, trahee, etc. Pentru evaluarea complicaţiilor tardive este repetat peste 2 luni.

**Tratamentul** esofagitei corozive este constituit din mai multe etape, pentru eficientizarea protocolului terapeutic şi nu în ultimul rînd pentru atenuarea maximă a simptomatologiei, în funcţie de timpul parcurs de la incident.

***Neutralizarea substanţei ingerate*** cît mai urgent posibil, prin administrarea substanţelor ce pot neutraliza agentul toxic. Pentru copii, în cazul ingerării substanţelor bazice, este util administrarea sucului de lămîie. În cazul ingerării substanţelor acide este binevenită administrarea laptelui, apei carbonate. Dacă nu este identificată natura substanţei ingerate este indicat laptele. Uneori însă numai în condiţiile instituţiilor curative este binevenit şi lavajul cu apă potabilă care are drept scop diluarea sau îndepărtarea substanţelor corozive. Inactivarea substanţei corozive poate fi efectuată prin administrarea de **Enterosgel.** Preparatul de electie, luînd în consideraţie acţiunea selectivă a preparatului, nu adsoarbe şi nu elimină din organism vitamine, oligoelemente, calciu, potasiu sau alte substanţe esenţiale necesare organismului (vezi „Intoxicaţiile acute").

***Calmarea şi sedarea*** copiilor este impusă de durerile insuportabile şi starea de anxietate.

*Echilibrarea statutului hidroelectrolitic şi acido-bazic*, pentru menţinerea unei homeostaze fiziologice, prin administrarea perfuziilor intravenoase, soluţiilor electrolitice, ce variază în funcţie de originea bazică sau acidă a substanţei ingerate (vezi capitolul „Deshidratarea şi dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic").

***Terapia antiinflamatoare şi antiexudativă*** este de origine glucocorticoidă. Iniţial procesul inflamator şi în special cel exudativ este suprimat prin administrarea Prednisolonului în doză de 5-10mg/kgc/zi (10mg, *i/v* = 1,5mg, *per os* ), *i/v*, pe o durată variabilă, în funcţie de starea pacientului.

***Antibioticoterapia*** este unanim acceptată ca metodă eficientă pentru prevenirea suprainfectării leziunilor esofagiene şi bucale. Parenteral sau intravenos se administrează antibiotice cu spectru larg de acţiune, din grupul: ampicilinelor şi cefalosporinelor în doze obişnuite conform vîrstei.

***Alimentaţia,*** iniţial parenterală, prin aplicarea sondei nazogastrice, dar impune precauţie asupra posibilelor complicaţii pulmonare. Dacă posibilităţile esofagului permit o alimentare parenterală, aceasta iniţial este constituită din ceai cu flori de muşeţel cu puţin zahăr, ulterior din lapte, supe, bulion, apoi din alimente semilichide (terciuri, pireuri, etc.).

*Leziunile de gradul I şi IIA* permit hidratarea orală, iar dupa 24-48 ore se reia alimentaţia obişnuită fără alte măsuri terapeutice. În cazurile de ingestie cu scop de suicid se recomandă supravegherea psihoterapeutului.

*Leziunile de gradul IIB*, hidratarea parenterală este urmată de hidratare orală după 24-48 ore, dacă pacientul este stabil, nu prezintă durere, greţuri, vome, înghite saliva fără dificultăţi. Dilataţiile precoce se încep imediat după examenul endoscopic şi se repetă la intervale regulate pînă la vindecare.

*Leziuni de gradul III* apar la ingerarea unei cantităţi mari de caustic puternic. Aceştia prezintă risc major de perforaţie, astfel încît se impune menţinerea restricţiei de alimentaţie orală.

Respectarea unui regim alimentar adaptat posibilităţilor de toleranţă a mucoasei esofagiene face parte din metodele curative ale esofagitei erozive. Raţionul alimentar a unui copil cu esofagită corozivă este în funcţie de gradul şi extinderea leziunilor. Alimentaţia copilului, cu leziuni severe şi fistule esofagiene, se limitează la administrarea nutrientelor prin gastrostomă, ce conţin soluţii glucozate, hidrolizate proteice şi aminoacizi.

***Dilatarea sau bujarea esofagului*** se efectuează prin aplicarea succesivă intraesofagiană a bujiilor de dimensiuni crescînde în raport cu vîrsta copilului. Dilatarea esofagului prin bujare este iniţiată la 6-8 săptămîni de la ingestie, în secţiile specializate, sub anestezie generală. Durata dilatărilor esofagiene prin bujare diferă în limite fiind direct dependente de gradul leziunilor. Această metodă are posibilităţi curative limitate dacă este aplicată la jumătate de an după ingestie.

**Tratamentul chirurgical** este un tratament radical, ce impune înlocuirea parţială sau totală a esofagului. În faza acută are indicaţie absolută în caz de perforaţie. În perioada cronică dezlocuieşte zona stenozată prin esofagoplastie şi este realizat prin utilizarea grefelor fiziologice: stomacale (mare curbură), ileale, colonice (colonul transvers).

Tratamentul esofagitei corozive variază direct de gradul leziunilor endoscopice.

**Evoluţia** esofagitei corozive este una de durată, cu dezvoltarea comlicaţiilor, dependente de fazele evoluţiei clinice.

*Perioada iniţială* debutează de la momentul ingerării corozivului şi pînă la 10-24 ore este perioada supraacută. Această perioadă este violentă în plină sănătate cu semne locale şi alterarea stării generale.

*Perioada acută sau perioada de stare* a maladiei durează de la 10-24 ore din momentul ingestiei corozivului pînă la 72 ore. Pe parcursul acestei perioade timp de 10-15 zile, se ameliorează semnele clinice locale şi cele generale.

*Perioada subacută* durează 1-4 luni, cu o stare de acalmie generală.

*Perioada cronică* se desemnează printr-o evoluţie trenantă, prin complicaţii pînă la stenoze esofagiene sau restabilire a pasajului esofagian.

**Complicaţiile** posibile: edem laringian, fistule, mediastinită, flegmoane cervicale, hemoragii masive, pneumonii prin aspiraţie, regiuni stenozante, perforaţia peretelui esofagian, dezechilibre nutriţionale severe ce necesită intrvenţie de urgenţă.

**Pronosticul** esofagitei corozive este direct de evoluţia acesteia.

## Esofagita alergică

**Etiologie.** Esofagita alegică este produsă de alergeni alimentari (lapte, ouă, peşte, ciocolată, miere, fructe, ciuperci etc), medicamentoşi (antibiotice, sulfanilamide, etc.), de menaj (praf, detergent, mucegai, puf), infecţioşi.

**Patogeneza.** Factorii favorizanţi ai esofagitei alergice sunt alterarea integrităţii barierei digestive, constituită din epiteliu, stratul de mucus şi Ig A secretorie. În condiţii de imperfecţiune a structurii mucoasei esofagiene, are loc creşterea permiabilităţii pentru diverşi antigeni şi formarea unui răspuns imuno-alergic, prin hipersensibilizare. În patogeneza maladiei sunt implicate trei tipuri de răspuns imunologic.

*Tipul I, prin reacţii anafilactice*, implică anticorpii de tip Ig E, iar fenomenele patologice sunt condiţionate de substanţele biologic active eliberate de mastocite.

*Tipul II, prin reacţii citotoxice (citolitice)* rezultă prin liza celulelor purtătoare de antigene membranare, care au iniţiat sinteza de anticorpi specifici, iar ulterior au interacţionat cu anticorpii respectivi.

*Tipul III formează complexe imune*, formate din antigeni şi anticorpi din clasele Ig A şi Ig G. Semnele digestive apar la 6-8 ore după acţiunea antigenului.

*Tipul IV, mediat celular*, implică apariţia semnelor clinice după 2-10 zile de la ingestie.

**Manifestările clinice.** Esofagita alergică se manifestă clinic prin senzaţia de arsură epigastrică, dureri retrosternale, disfagie, uneori sialoree sangvinolentă, asociate cu reacţii alergice cutanate (prurit, urticarie, hemoragii, edem Qwinke).

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** denotă hiperemie difuză sau în focar, erozii unice.

***Examenul radiologic*** remarcă o scădere a tonusului esofagian cu dilatarea lumenului şi plicilor, cu abundenţă de mucus şi încetinirea evacuării esofagiene. Uneori, în cadrul alergiei alimetare apare un cardiospasm de durată, care facilitează invazia microbiană a mucoasei esofagiene.

***Hemoleucograma*** denotă eozinofilie marcată, iar ***testele imunologice*** includ Ig E totală şi specifică, Ig A, M, G, CIC.

***Probele cutanate la alergeni*** pentru estimarea factorului declanşator.

**Tratamentul** esofagitei alergice prevede excluderea factorului alergic şi respectarea regimului igieno-dietetic, administrarea antihistaminicelor şi/sau glucocorticoizilor, în funcţie de evoluţie.

**Cetirizina**

*Forma de livrare:*

- picături buvabile 10mg/ml - 20ml;
- comprimate filmate secabile 10 mg.

*Doza:*

- copii 2-6 ani – 5mg/zi, *per os*, 1 priză;
- copii > 6 ani – 10mg/zi, *per os*, 1 priză.

**Prednisolon**

*Forma de livrare:*

- comprimate 5 mg;
- soluţie injectabilă 30mg/1ml.

*Doza:*

- 1-2 mg/kgc/zi, *per os, i/m*, 3 prize;
- 5-10 mg/kgc/zi, *i/v*, 3 prize.

## Esofagita mecanică

Esofagita mecanică este indusă de administrarea alimentelor prea reci ori fierbinţi, de examenul endoscopic sau intubaţie traheală, în cadrul combustiilor incendiare, care la popularea cu germeni bacterieni devine una infecţioasă.

## Esofagita medicamentoasă

Esofagita medicamentoasă este indusă de efectul toxic asupra mucoasei esofagiene de medicamentele: tetraciclina, doxiciclina, aspirina şi alte inflamatorii nesteroidiene.

## Esofagita virală

**Etiologie.** Esofagita virală este indusă în special de virusul *Herpes simplex* şi *Citomegalovirus*, dar şi alţi viruşi, ca: gripa, varicela, rujeola, rubeola, la copii imunocompromişi.

**Morfopatologie.** Leziunile sunt localizate în treimea superioară şi cea medie a esofagului, prin ulcere mici înconjurate de un lizereu de culoare galbenă, care proiemină, are aspect granular şi poate fi tapetat de vezicule. Ulcerele sunt superficiale şi nu implică niciodată mucoasa. Fundul ulceraţiei poate fi curat sau acoperit de un exudat fibrinos de culoare alb-gălbuie. Ulcerele mai vechi nu au tendinţă spre confluare şi nu ocupă suprafeţe mari (vezi figura 1).

*Microscopic*, în nuclei sunt vizualizate incluziuni granulare eozinofilice, care fuzionînd formează corpi eozinofilici şi ocupă apropape ½ din nucleu. Apar celule gigante polinucleate. Ulceraţiile se pot suprainfecta cu Candida albicans şi/sau microorganisme bacteriene, formînd pseudomembrane.

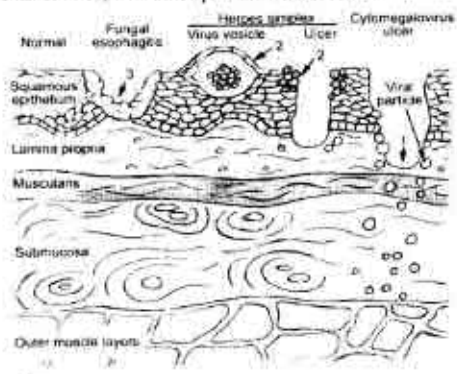



**fig. 1.** *Modificările morfopatologice.*

**Manifestările clinice.** Esofagita virală se caracterizează prin sindrom febril, stare de rău general, disfagie, odinofagie, sialoree. Disconfortul retrostertnal apare, nu numai la trecerea alimentelor prin lumenul esofagului, dar şi a salivei.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** relevă ulcere mici înconjurate de un lizereu inflamator de culoare galbenă, care proemină şi este tapetat de vezicule. Mucoasa adiacentă nu prezintă semne de afectare. Aceste ulceraţii sunt dificil de diferenţiat cu defectele din esofagita erozivă.

***Examenul histologic*** desemnează prezenţa corpilor ezinofilici şi a celulelor gigante polinucleate.

***Examenul radiologic cu dublu contrast*** pune în evidenţă ulceraţii izolate sau sectoare ulcerative mai extinse, în funcţie de agentul etiologic. În *esofagita herpetică* sunt prezente ulceraţii superficiale (rareori profunde), de diferite dimensiuni, în cazuri severe - tablou de „drum pavat". În *esofagita cu virus citomegalic* se denotă îngroşarea pliurilor, ulceraţii multiple, ulceraţii liniare adînci, uneori cu întindere de peste 2 cm.

***Examenul imunologic*** constituie „standardul de aur" în determinarea agentului viral, în esofagita cu *Citomegalovirus, Herpes simplex I şi II* se evaluează IgM, IgG şi ADN.

**Tratamentul** esofagitei virale include tratament antiviral completat de administrarea unui tratament simptomatic, pentru atenuarea manifestărilor clinice.

Tratamentul antiviral în infecţia cu virusul *Herpes simplex* (în special), *virusul Epstein-Barr şi virusul varicelo-zosterian* constă în administrarea aciclovirului.

Tratamentul antiviral pentru infecţia cu *Citomegalovirus* constă în administrarea ganciclovirului şi foscarnetului, însă terapia asociată are o toxicitate semnificativă şi se recomandă în cazul eşuării în monoterapie.

Acţiunea farmacologică a preparatelor antivirale consistă în inhibarea replicării ADN-ului viral.

**Aciclovir**

*Forme de livrare*

- comprimate de 200 mg, 400 mg, 800 mg;
- pulbere în flacoane 250 mg, 500 mg.

*Doza:*

- <12 ani: 10 mg/kgc/zi, *i/v*, 3 prize, 7 zile;
- 12 ani: 15 mg/kgc/zi, *i/v*, 3 prize, 5-7 zile.

**Ganciclovir**

*Forme de livrare:*

- comprimate 250 mg, 500 mg;
- pulbere în flacoane 500 mg.

*Tratamentul perioadei acute:*

- 5mg/kgc/zi, *i/v*, 2 prize, 14-21 zile.

*Tratamentul de întreţinere:*

- 5mg/kgc/zi, *per os*, 7 zile ***sau***
- 6mg/kgc/zi, *per os*, 5 zile;
- doza este ajustată în dependenţă de funcţiile renale.

**Foscarnetul** este recomandat doar în cazuri severe, luînd în consideraţie că este contraindicat la copii pînă la 18 ani.

## Esofagita micotică

**Etiologie.** Esofagita micotică este provocată de *Candida albicans*, dar factor favorizant constituie antibioticoterapia.

**Patogeneza.** În esofag, ciupercile habitează ca saprofiţi aerobi, iar în condiţii nocive căpătă proprietăţi agresive asupra organismului gazdă. Factorii trigeri pentru transformarea organismului în gazdă pentru organismele micotice sunt scăderea reactivităţii de rezistenţă a organismului, stările de imunodeficienţă, deprivare vitaminică, deficitul de glucide, fermentopatiile, maladiile sistemului endocrin şi nervos central, traumatismul local al mucoasei esofagiene.

**Morfopatologie.** Esofagita cu *Candida albicans* este localizată şi generalizată. Esofagul conţine pe mucoasă focare albicioase de diferite dimensiuni, focarele incipiente sunt netede rotungite, cu aspect de „picături de smîntînă", ulterior sunt rugoase, "sbîrcite" şi căpătă o culoare bej sau maronie, depunerile esofagiene sunt mai groase, iar ciupercile afectează nu numai stratul mucos, dar şi cel submucos. Pot fi şi depuneri pseudomembranoase cu implicarea agentului patogen pînă şi în musculara esofagului. În evoluţia cronică, depunerile de fibrină din

jurul focarelor de necroză candidozică formează microgranuloma specifică, care la exterior este dificil de diferențiat de un tuberculom micobacterian. Această diferențiere o poate face numai examenul histologic, care depistează ciuperci de drojdii și filamente de micelii ale *Candida albicans*.

**Manifestările clinice.** Debutul bolii este după o cură de antibioticoterapie, cu odinofagie și disfagie, vomă, hiporexie pînă la anorexie, diaree cu mucus.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** relevă focare mici cu suprafață rugoasă sau netedă de culoare bej sau maronie, numite și "picături de smîntînă" sau focare mici de necroză și depuneri pseudomembranoase.

***Examenul histologic*** și bacteriologic denotă schimbările specifice pentru *Candida albicans*.

***Examenul radiologic*** desemnează dereglarea motilității esofagiene, rigiditatea și restructurarea reliefului membranei mucoase și uneori sunt văzute schimbări pseudopolipoase neînsemnate.

**Tratamentul** esofagitei micotice include remedii antifungice, ce lezează membrana celulelor fungice și inhibă activitatea enzimelor oxidative și peroxidative.

**Mycosyst® (Fluconazol)**

*Forma de livrare:*

- capsule 50 mg N7,
- capsule 100 mg N28,
- capsule 150 mg N1 sau N2,
- soluție perfuzabilă 200 mg/100 ml.

*Doza:*

- *prima zi:* 6mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză;
- *apoi:* 3 mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză, dar nu mai puțin de *3 săptămîni*;
- *ulterior:* încă cel puțin 2 săptămîni după dispariția simptomelor.

**Ketoconazol**

*Forma de livrare*

- comprimate 200 mg;
- supozitoare 400 mg.

*Doza:*

- *copii > 2 ani:* 3,3-6,6 mg/kgc/zi, *per os*, 2 prize, 1-2 săptămîni.

**Nistatina**

*Forma de livrare*

- comprimate 500, 000 UI.

*Doza:*

- *sugari:* 200.000 UI, *per os*, 2-3 prize, 10-14 zile;
- copii: 400,000-600,000, *per os* 2-3 prize, 10-14 zile.

**Amfotericina B** este indicată doar dacă beneficiile depășesc riscurile.

*Forma de livrare:*

- pulbere 50mg.

*Doza:*

- 0,3-1 mg/kgc/zi, perfuzie *i/v* timp de 2-3 ore, 5-7 zile.

## Esofagita tuberculoasă

**Etiologie.** Apare secundar infecției tuberculoase pulmonare avansate, a tuberculozei ganglionare, osoase.

**Patogeneza.** Micobacteriile pătrund în esofag *per continuitatem*, hematogen (în cazul diseminărilor proceselor miliare), limfogen (la localizarea procesului în ganglioni). Afectarea esofagului în procesul tuberculos se datorează tranzitului rapid a sputei infectate, de proprietățile bactericide ale salivei, de proprietățile protectorii ale mucoasei esofagiene, de rezistența epiteliului pluristratificat plat care tapetează mucoasa esofagiană. Dereglările motorii ale esofagului, esofagitele, combustiile, stenozele cicatriceale, implicarea alergică a esofagului și alte stări patologice micșorează factorii de apărare a esofagului cu dezvoltarea secundară a unui proces tuberculos la nivel de esofag.

**Morfopatologie.** Histologic procesul tuberculos esofagian se diferențiază în forma sclerozantă, granulomatoasă și ulceroasă. Forma ulceroasă este un defect al muocasei esofagiene răspîndit pînă la stratul muscular al esofagului. Craterul ulceros are fundul acoperit cu depuneri purulente, este de culoare surie și înconjurat de un lizereu proeminent format din tuberculi mici. Defectele ulceroase sunt unice, doar uneori sunt defecte multiple. În descompunerea cazeoasă a tuberculozei pulmonare diseminate, ulcerele sunt dispuse în formă de

tuberculi mici de-a lungul axului longitudinal al esofagului. Forma sclerozantă sau stenozantă este o inflamație concentrică specifică a esofagului și a mediastinului, cu o dispunere de la 1 la 6-8 cm, iar îngustarea lumenului esofagian depinde de îngroșarea sclerotică a stratului muscular, de stenoza cicatricală postulceroasă. Aceasată formă a maladiei este de durată (ani și zeci de ani), cu frecvente acutizări și remisii în dependență de diagnosticul formei și eficacitatea tratamentului adminstrat. Forma granulomatoasă la copii este excepțională, se caracterizează prin tuberculi mărunți de culoare surie fără tendință spre descompunere cazeoasă, numite și tuberculoame submucoase.

**Manifestările clinice** în esofagita tuberculoasă sunt absente, uneori fiind prezentă doar disfagia.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** remarcă în treimea medie a esofagului a ulcerelor superficiale plate aflate în fază de descompunere, tuberculi miliari, stricturi cicatriceale, diverticuli, fistule, procese erozive care implică și vasele sangvine.

***Examenul radiologic*** denotă un esofag dischinetic, cu pereții deformați, stenoze cicatriceale, mediastinită sclerozantă cu calcinate paraesofagiene, rar ulcere.

**Tratamentul.** Esofagita tuberculoasă se află sub egida generală a tratamentului antituberculos care la necesitate este completat de manevre chirurgicale (rezecție, bujare).

## Esofagita luetică

Niciodată nu poate fi primară, totdeauna succedează infecția luetică existentă.

**Morfopatologie.** Sunt prezente gome luetice superficiale sau profunde, uneori și elemente secundare, în treimea superioară. Variantele morfopatologice ale esofagitei luetice sunt forma ulceroasă și forma stenozantă. Forma ulceroasă apare ca o consecință a descompunerii gomelor luetice localizate la nivel de mucoasă și submucoasă esofagiană, iar cea stenozantă ca consecință a trecerii procesului inflamator specific de la țesutul paramediastinal sau de la alte organe la stratul muscular al esofagului.

**Manifestările clinice.** Esofagita luetică este suspectată în cazul prezenței odinofagiei și disfagiei în asociere cu elementele cutanate secundare.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** vizualizează lungi suprafețe ulceroase și o infiltrare longitudinală a pereților esofagieni (5-10cm), gome submucoase, mari și mici, cicatrici stelate, deformații postulceroase, etc.

***Examenul histologic*** permite diferențierea esofagitei luetice de cea tuberculoză, esofagita din boala Crohn etc.

***Examenul radiologic*** atestă un esofag cu dereglări motorii, pereți deformați, ulcerații și stricturi ale treimii superioare, cu o întindere de 8-10cm.

**Tratamentul** antiluetic este bazat pe schemele adoptate în dispensarele venerologice. În stricturi sau alte complicații tratamentul este chirurgical (bujare).

## Actinomicoza esofagiană

**Etiologie.** Afectarea esofagului este secundară, în cadrul răspîndirii procesului din organele învecinate, iar formele primare apar în cazul derglării integrității mucoasei esofagiene în cazul combustiilor, traumelor, esofagitelor, tumorilor, etc.

**Morfopatologie.** La locul de inoculare a actinomicetelor în submucoasă apare necroză cu degradare celulară și inflamație purulentă, iar în jur apare o reacție proliferativă cu formare de țesut fibros și cicatricial. Patognomonic pentru actinomicome se consideră prezența celulelor xantomice, reprezentate de limfocite polinucleare, numărul cărora este invers proprțional numărului de colonii microbiene (druze). Abundența druzelor în centrul actinomicomelor este dovada unei hiperactivități actinomicotice și a unei rezistențe slăbite din partea organismului gazdă. În faza de însănătoșire se observă un proces de fagocitoză, druzeoliză și calcificare a focarului patologic cu formarea de stricturi locale și deformare esofagiană. Uneori un asemenea focar este cauza unei fistule purulente, pleureziei, abcesului pulmonar,

mediastinitei, etc. exclusiv de rar, dar poate avea loc şi deschiderea actinomicomei în lumenul unui vas sangvin cu diseminarea hematogenă şi formare de micosepticemie sau actinosepticemie cu actinomicoză generalizată, în diferite organe şi ţesuturi.

**Manifestările clinice.** Semnele clinice sunt puţin specifice, dar similare esofagitei candidozice (odinofagie, disfagie, vomă, hiporexie pînă la anorexie).

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** vizualizează relief atipic, rigiditatea pliurilor, fistule şi rar ulceraţii ale mucoasei esofagiene.

***Examenul radiologic*** indică schimbări distructive ale plămînilor, sistemului osos, ganglionilor limfatici, intestinului, muşchilor, rinichilor şi altor organe.

**Tratamentul** complex al actinomicozei include imunoterapia specifică, preparate antibacteriene (antibioticograma), preparate de iod, hemotransfuzii, uneori cure de radioterapie, iar în cazul complicaţiilor intervenţie chirurgicală.

# Esofagul Barrett

**Definiţie**

***Esofagul Barrett*** este o afecţiune metaplazică a esofagului, de tip gastric cît şi intestinal, indus de boala de reflux gastro-esofagian.

Definiţia esofagului Barrett a evoluat considerabil în ultimii 100 ani. Iniţial, Schridde, 1904 susţine că esofagul Barrett constituie tapetarea esofagului inferior cu epiteliu cilindric, ca deja în 1950 chirurgul britanic Norman Barrett asociază această entitate patologică cu fenomenul de reflux gastroesofagian. În 1976, Paull et all. departajează esofagul Barrett ca o metaplazie columnară, localizată la orice nivel esofagian, de tip gastric joncţional, fundic sau specializat, ca mai apoi, în 1983, să se specifice implicarea distală a esofagului mai mult de 3 cm. Astfel, în 1987 noţiunea de esofag Barrett era concepută în baza a 3 principii: endoscopic, histologic şi manometric.

Criteriile cele mai contemporane de definire a acestei patologii, vehiculă din 2002 şi stipulează, că esofagul Barrett este metaplazia columnară a epiteliului esofagian la mai mult de 3 cm de „linia Z", datorată unei esofagite de reflux îndelungate (vezi figura 1, 2).



**fig 1.** *Epiteliu esofagian intact.*



**fig.2.** *Metaplazia Barrett.*

**Epidemiologie**

Dacă criteriile de definire a esofagului Barrett sunt stabilite, atunci actual, dilema este în diagnosticul patologiei, astfel încît esofagul Barrett rămîne subdiagnosticat, nozologia se întîlneşte în realitate de 17 ori mai frecvent, decît este stabilit. Maladia se înregistrează la aproximativ 7-13% din cei care fac BRGE, în realitate această rată fiind mai elevată, deoarece nu include pacienţii asimptomatici şi cei care administrează nesistemic $H_2$-blocatori şi/sau IPP. Prevalenţa esofagului Barrett, la pacienţii supuşi unui examen endoscopic superior, indiferent de indicaţia clinică a fost raportat la 0,3-2%, iar la pacienţii cu simptome clinice de BRGE este mult mai mare – 20 %. În aspect de vîrstă a fost observată o răspîndire bimodală cu prevalarea frecvenţei în intervalele 0-15 ani şi 40-80 de ani. Se consideră rară la asiatici, mai frecventă la persoanele de culoare, iar în funcţie de sex, la maturi predomină barbaţii cu un raport de 2-4:1.

**Etiologie**

Iniţial, esofagul Barrett a fost considerat ca esofag congenital scurt (brahiesofag), apoi studiile efectuate au demonstrat că esofagul Barrett primar congenital este întîlnit foarte rar, de regulă fiind de origine dobîndită.

***Factorii congenitali.*** De la 17 pînă la 38-40 de săptămîni de dezvoltare intrauterină epiteliul cilindric din esofag, este substituit cu epiteliu plat. Acest proces începe din 1/3 medie a esofagului şi continuă către regiunile distală şi proximală, finisîndu-se în esofagul cervical. Influenţa unora din factorii toxici sau infecţioşi (se presupune virusul citomegalic) face deficitar procesul de substituire, pe anumite regiuni (în special, cervicală) creeîndu-se insulţe neînlocuite de epiteliu cilindric. Pentru esofagita Barrett înnăscută, localizarea cervicală a insulţelor de epiteliu plat a devenit un criteriu distinctiv în diferenţierea esofagitei Barrett dobîndite, cînd metaplazia epiteliala se localizează în 1/3 distală a esofagului. Totuşi, la 10% dintre cei examinaţi, insulţele de epiteliu cilindric au fost depistate şi în regiunea cervicală a esofagului.

***Factorii dobîndiți.*** Conform cercetărilor multicentrice majoritatea autorilor susțin că esofagita Barrett este o stare dobîndită, precedată de BRGE.

BRGE este implicată în geneza maladiei vizate la majoritatea pacienților. Dar dezvoltarea maladiei la pacienții cu aclorhidrie sugerează nu doar rolul agresiunei gastrice (acidul clorhidric și pepsina), dar și al celei duodenale (acizii biliari conjugați și tripsina). Deci, riscul bolii crește dacă refluxul gastroesofagian este asociat de cel duodenogastric.

Unii cercetători remarcă că există și alte maladii esofagiene implicate în geneza esofagului Barrett, ca: stricturi esofagiene benigne, esofagita corosivă, herniile hiatale, sedintele chimioterapice, dar fără afirmarea sau infirmarea prezenței diagnosticului de boală de reflux gastroesofagian.

*Mutații genice.* Au fost elevate prezența genelor p21 și p53, ultima, de rînd cu esofagita Barrett, este autentificată și în adenocarcinomul esofagian, displazia esofagiană. Cancerogeneza în epiteliul Barrett apare la activarea genelor oncogene și inhibarea genelor oncosupresorii, riscul mutațiilor majorîndu-se paralel cu creșterea numarului de celule predispuse astfel, încat aplazia esofagiană se dezvoltă mai lesne dintre esofagitele Barrett cu arie mai întinsă.

La pacienții cu epiteliu Barrett, cel mai frecvent, prin metoda imunohistochimică, se depisteaza protooncogena c-erbB2, mai rar- c-src, c-ras, c-jun și c-fos. Oncogenele ras au un rol important în creșterea și diferențierea celulară, cel mai frecvent ele sunt activate de mutațiile genice după expoziția cancerogenelor chimice. Il-ras sunt depistate în epiteliul Barrett cu semne de displazie și aplazie esofagiană, dar nu și în metaplazia Barrett fără displazie. Aceste date denotă importanța studierii schimbărilor cromozomiale la copiii care fac esofagita Barrett.

**Patogeneza**

În esofagita Barrett refluările gastroesofagiene se diferențiază de acestea în BRGE prin frecvența elevată, durată mai lungă și pH mai acid. O expunere de durată la agresiunea sucurilor digestive (se consideră și refluările duodenogastrice) lezează pînă la distrugere completă epiteliul scuamatos fiziologic din partea distală a esofagului. Pînă în anii '60 ai secolului trecut se credea că „golul" din mucoasa esofagiană, în acest caz, este tapetat de celulele epiteliului cilindric migrat din stomac. Mai tîrziu s-a demonstrat că reepitelizarea esofagului distal cu celule cilindrice acidorezistente nu este un rezultat al migrării, ci o reepitelizare vicioasă rezultată din metaplazia celulelor stem polipotente din submucoasa esofagului, clasată ca reacție de apărare a mucoasei esofagiene afectate.

După o astfel de tapetare, în celulele epiteliului plat al esofagului apare o „instabilitate" cromozomială, cu pierderea controlului asupra proliferației și majorarea fracțiilor di-, tetra- și aneuploide, care se măresc pe măsura progresării histologice de la metaplazie către displazia de grad minim, grad major și în final - schimbări carcinomatoase.

În norma, majoritatea celulelor se afla în faza G0 sau G1 de dezvoltare și doar un număr mic - în faza de sinteză (S) sau în faza intervalului mitotic (G2). Instabilitățile cromozomiale grăbesc trecerea celulelor dintr-o fază în alta: din G0 în G1, din G1 în S. Mobilizarea trecerii celulelor din faza G0 în faza G1 este reglată de gena oncosupresorie p53, situată pe brațul scurt al cromozomului 17. Inactivarea sau pierderea ei, în urma unor mutații genice, întrerupe replicarea RNA, după care celula „moare", fiind înlocuită cu celule rezultate din „greșelile" cromozomiale. Iar trecerea din G1 în S conduce la proliferarea celulelor mutagene și la expansiune clonală.

Cu toată gravitatea schimbărilor, epiteliul cilindric din esofagul distal nu se manifestă clinic și aceasta datorită sensibilității nociceptive scăzute comparativ cu epiteliul scuamatos fiziologic. Copiii cu esofagita Barrett, deși suportă frecvente refluări gastrice acide, nu acuză pirozis, aceasta este explicată prin rezistența epiteliului cilindric la agresiunile clorhidrice.

La un anumit număr de copii cu esofagita Barrett a fost descrisă prezența H. pylori, însă rolul patogenetic al acestuia în evoluția esofagitei Barrett este prea puțin susceptibil.

**Morfopatologie**

*Macroscopic*, epiteliul Barrett are un aspect catifelat şi o culoare roşietică, dispus în insulițe sau bandelete. Uneori, însă, acestea pot persista în asociere sau se pot disloca circular. În funcție de lungimea segmentului afectat, se diferențiază esofagul Barrett scurt şi esofagul Barrett lung.

*Microscopic*, esofagita Barrett se poate manifesta fie prin metaplazie de tip specializat, fie de tip joncțional sau de tip fundic. Metaplazia cu epiteliu specializat este plasată pe suprafața vilozităților şi criptelor asemanatoare celor intestinale (metaplazia gastrointestinală, tip incomplet) şi este reprezentată de celule caliciforme şi prismatice, care secretă mucus. Celulele caliciforme sunt amplasate între cele prismatice, amintind nişte columne; ele conțin mucină acidă în care predomină sulfomucine şi sialomucine. Acestea din urmă predomină şi în celulele prismatice unde mai sunt şi celule enteroendocrine de tip A, J, S, Gll, N, PP, Ec, D, care produc respectiv glucagon, colecistochinină, secretină, glicentină, neurotenzină, serotonină, polipeptida pancreatică, somatostatină. Acest tip de metaplazie se consideră veridică, fiind sediul celor mai frecvente procese displazice şi malignizări. Mucoasa de tip joncțional conține multiple cripte lungi şi are aspectul mucoasei cardiale cu multe celule mucosecretante. Mucoasa de tip fundic este alcatuită din celule atrofice, inflamator schimbate, dar care-şi pastrează proprietatea de a secreta. Se sugerează că într-o bună parte din cazuri, la unul şi acelaşi bolnav, există asocierea celor trei genuri de epiteliu: mai aproape de sfincterul gastroesofagian se plasează epiteliul de tip fundic, apoi cel cardial, urmat de cel specializat.

**Manifestarile clinice**

Debutul şi evoluția manifestărilor clinice pot fi în două forme: asimptomatică şi simptomatică.

Pacienții asimptomatici constituie majoritatea, ei fiind diagnosticați la un examen endoscopic cu o altă indicație, iar copii simptomatici prezintă manifestări clinice esofagiene şi extradigestive similare BRGE. Astfel, clinica se caracterizează prin: durere (disfagie, odinofagie, esofagodinie), regurgitații, vomă, pirozis – mai puțin comun, asociate cu clinica extradigestivă: anorexie, tuse cronică, dereglări de nutriție.

**Diagnosticul** esofagului Barrett este suspectat de manifestările clinice şi examenul endoscopic, iar fundamentat prin examenul histopatologic.

***Examenul endoscopic.*** Epiteliul Barrett are o culoare roşie, un aspect catifelat, dispus în esofagul distal, şi continuă cu epiteliul plat fără limite cert vizibile (vezi figura 3). Se sugerează că la 80-90% dintre copii tehnica vizualizează hernia hiatală, care adesea corelează cu gradul metaplaziei, dar, totodată, face dificilă demarcarea epitelului metaplazic de cel stomacal herniat. Aspectul endoscopic al esofagului Barrett este de esofag Barrett „scurt" şi „lung".

- ***EB „scurt"*** este metaplazia intestinală de la 5 mm – 3 cm înălțime, circular sau segmentar;
- ***EB „lung"*** o metaplazie intestinală mai mare de 3 cm.

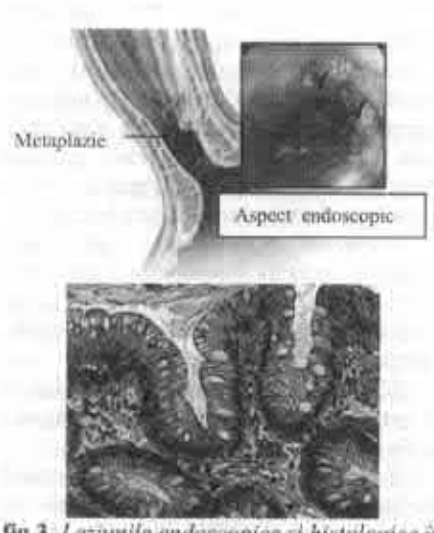



**fig.3.** *Leziunile endoscopice şi histologice în esofagul Barrett.*

***Examenul histologic***, conform *Colegiului American de Gastroenterologie, 2008* este obligatoriu pentru copii cu: BRGE cu o durată mai mare de 5 ani, copii cu rezistență terapeutică, tratament chirurgical, maladii de sistem fiind grupul de risc pentru

esofagita Barrett. Se selectează copiii cu tapetare „cilindrică" a esofagului, cărora, în funcție de lungimea segmentului afectat, de prezența sau lipsa displaziei, de gradul și expresivitatea ei, se stabilesc termenele în care se vor recolta biopsiile repetate: *segment metaplazic scurt, fără displazie esofagiană* la fiecare 2 ani, *segment metaplazic lung, fără displazie esofagiană* – anual, *copiii care administrează tratament activ* – la 3 luni de la inițierea tratamentului. Dacă displazia regresează sau dispare, examinările histologice se realizează în regim *screening*. Examenul histopatologic poate fi suplimentat prin aprecierea aberațiilor cromozomiale.

Tehnica prevede cercetarea țesutului esofagian din 4 regiuni succesive cu interval de 2 cm distanță, începînd cu joncțiunea gastroesofagiană, în cazul cînd pe traiectul mucoasei esofagiene există careva sectoare suspecte, colectările vor fi suplimentate ori de cate ori este nevoie. Despre prezența esofagitei Barrett se poate discuta atunci, cînd cel puțin în unul din bioptate este prezent epiteliul cilindric.

*Cromoesofagoscopia*. Prin utilizarea toluidinei bleu, indigo-carmin sau albastrului de metilen, metaplazia esofagiană este colorată selectiv, lăsînd epiteliul descuamativ adiacent necolorat. La fel, poate fi utilizată și soluția Lugol, dar ca marcher pentru epiteliul Barrett, cu specificitate care depășește 80%, se consideră proteina sucrazizomaltazică.

***Examenul radiologic*** nu este concludent pentru diagnosticul esofagitei Barrett, astfel încît 39% dintre pacienții cu esofagita Barrett, în metoda dublului contrast, nu prezintă careva schimbări.

***Examinarea ecografică*** denotă îngroșarea peretelui esofagian în regiunea sediului metaplaziei.

***Examenul cu izotopi*** utilizează tehnețiul-99m și se consideră metoda cu specificitate redusă (47%). Pentru a forma concluzii este important gradul de acumulare a elementului, care corelează direct cu gradul metaplaziei esofagiene.

***Esofagomanometria*** pune în evidență micșorarea presiunii sfincterului gastroesofagian și a amplitudinii undelor peristaltice, contracții repetate neefective și aperistaltica esofagiană. Este important că gradul micșorării tonusului SEI este în funcție de extinderea metaplaziei esofagiene. Metoda prezintă valoare cînd este necesară precizarea nivelului SEI pentru colectarea biopsiilor.

***PH-metria de 24 ore*** obiectivizează relaxări frecvente ale SEI, care au durată lungă, sunt însoțite de indici scăzuți ai pH-ului esofagian și care corelează direct cu gradul metaplaziei esofagului.

**Tratamentul** maladiei prevede principiile curative ale BRGE. Dintre remediile medicamentoase, se indică IPP, în cure de durată, în unele cazuri chiar continuu; întreruperea lor sporește riscul evoluției complicațiilor.

Pentru tratamentul esofagitei Barrett, în special al cazurilor însoțite de displazii de grad înalt, este prevazut și tratamentul chirurgical, dar fără eficacitate superioară celui conservativ și este indicat pentru a ameliora boala refluxului gastroesofagian, dar nu de a vindeca metaplazia dezvoltată. Această afirmare este justificată de dezvoltarea aplaziei esofagiene la pacienții care au suportat o intervenție chirurgicală.

**Evoluția** esofagitei Barrett la copii este variabilă, cu toate acestea supravegherea timp de 7 ani a relevat că aria de întindere a metaplaziei practic nu se modifică, creșterea minimă fiind o excepție. Aceasta se alungește doar în primii 1-2 ani, ulterior, atingînd o anumita limită, încetinește sau chiar se stopează. Sub controlul unei terapii antireflux adecvate, gradul de metaplazie esofagiană poate fi micșorat, iar examinările de *screening* efective, cu cercetare endoscopică, cu diagnostic precoce și cu prelevări biopsice repetate pot micșora numărul pacienților cu esofagita Barrett constituită.

**Complicațiile** esofagitei Barrett sunt comune cu cele ale BRGE.

Ulcerul Barrett este o leziune ulceroasă din zona de metaplazie, poate fi superficial sau penetrant, ultima situație are consecințe dramatice.

Displazia esofagiană de grad minim sau înalt, prin schimbările sale arhitecturale și citologice pe care le prezintă, se consideră o stare premalignă. În displazia de grad minim

(displazia adenomatoasă), țesutul glandular esofagian este delimitat de celule înalte, care au funcție secretorie scazută și nuclee alungite cu polaritate pastrată. De cele mai dese ori, însă, esofagita Barrett este complicată de displazia de grad înalt, denumită și displazia tip imatur.

Malignizarea. Din toate trei variante ale epiteliului cilindric depistat în metaplazia Barrett, numai epteliul gastrointestinal tip incomplet asumă un risc de dezvoltare a aplaziei esofagiene sau adenocarcinomului esofagian de 30-125 de ori.

# Sindromul Mallory-Weiss

**Definiție.** ***Sindromul Mallory-Weiss*** este fisurarea longitudinală a mucoasei la nivelul joncțiunii esogastrice.

Sindromul Mallory-Weiss a fost descris de Kenneth Mallory Weiss și Soma, în 1929, ca o manifestare clinică de hematemeză, ulterior unei vome pronunțate sau regurgitații, la alcoolici. Apoi s-a remarcat că această maladie este indusă și de alte patologii.

**Epidemiologie**. La 5 % copii, hemoragiile digestive superioare sunt induse de sindromul Mallory-Weiss. Sindromul Mallory-Weiss mai frecvent este la adolescenți, însă, poate apărea la orice vîrstă. Raportul băieți/fete este similar 1/1, doar că etiologia sindromului variază, în funcție de gen.

**Etiologie.** Sindromul Mallory-Weiss se remarcă la copii cu: BRGE sever, hipertensiune portală, ciroză hepatică, hernie hiatală. Factorii favorizanți pot fi sughițul, vărsăturile, tusea cronică, resuscitarea cardio-pulmonară, traumele abdominale, convulsiile și în rezultatul manevrelor instrumentale.

**Patogeneza.** Ruptura vaselor arteriale induce eliminarea unei cantități variabile de sînge, prin fisurarea mucoasei joncțiunii esogastrice în urma creșterii paroxistice a presiunii intraabdominale. În cazul vomelor violente se produc dereglări de motilitate, ce induc închiderea SEI, care în mod obișnuit este deschis în timpul vărsăturilor. Ulterior SEI închis constituie un obstacol în fața conținutului gastric, condiționînd creșterea presiunii intragastrice și fisurarea mucoasei joncțiunii esogastrice.

**Manifestările clinice** ale sindromului Mallory-Weiss sunt hematemeză, melenă, dureri abdominale.

***Hematemeza*** este la 85 % dintre pacienți și variază în funcție de extinderea segmentului lezat. Este precedată de vărsături. În caz de hemoragii severe se asociază cu simptomatologia șocului hipovolemic (transpirații, tahicardie, hipotonie, extermități reci, paloare cutaneo-mucoasă), sincope, stare de confuzie.

***Durerea abdominală*** este evidențiată la 40 % pacienți, sub formă de dureri epigastrice.

Melena este remarcată la 10 % dintre pacienții.

***Ameteli, starea de confuzie sau sincopa*** apare secundar deshidratării, cauzată de vărsături și posthemoragie.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** denotă fisuri liniare, orientate longitudinal, cu o lungime de 10-30 mm și o lățime de 1-3 mm. La 24 ore se evidențiază o fisură de culoare roșie-maronie pe fonul unei mucoase intacte, după 48-72 ore, fisura devine mai profundă și înconjurată de mucoasă eritematoasă, iar la 96 ore leziunile sunt dificil de vizualizat, deoarece se vindecă spontan, după încetarea factorului declanșator. Copilul înainte de efectuarea endoscopiei necesită a fi stabilizat hemodinamic.

Aproximativ 10 % din rupturile mucoasei sunt localizate în esofag, iar celelalte în regiunea joncțiunii esofagogastrice sau chiar în mucoasa stomacului.

***Examenul radiologic cu bariu*** pune în evidență ulcerația cu traseu longitudinal.

***Examinările de laborator*** include hemoleucograma, teste de coagulare, timpul de sîngerare, timpul de tromboplastină parţial activată.

***Examinările suplimentare*** în sindromul Mallory-Weiss sunt: examenul ecografic, scintigrafia ficatului, radiografia cutiei toracice, electroencefalograma, tomografia computerizată etc.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu Rendu-Osler, BRGE.

**Tratamentul** sindromului Mallory-Weiss este în dependenţă de gradul de severitate a fisurilor mucoasei esofagiene.

*Fisurile simplă, necomplicată, cu dimensiuni mici* se vindecă spontan în aproximativ 10 zile, fără tratament. *Fisurile masive, cu hemoragii severe* se indică medicaţie de urgenţă prin stabilizare hemodinamică şi hidroelectrolitică, antisecretorii parenteral, apoi se intervine endoscopic, prin injectarea locală de adrenalină sau prin cateterizarea sursei hemoragiei.

Embolizarea vasului şi intervenţia chirurgicală, prin ligaturarea arterei afectate se efectuează rar.

# Polipii esofagieni

**Definiţie.** ***Polipul fibrovascular intralumenal*** este o tumoare benignă, constituită din ţesut fibros, cu component vascular şi ţesut mixoid şi adipos.

**Morfopatologie.** *Macroscopic.* Polipii fibrovasculari sunt solitari, pediculaţi şi localizaţi proximal, în regiunea cricoidiană, iar mucoasa de suprafaţă are aspect normal.

*Microscopic.* Polipul este constituit în funcţie de ţesutul predominant: fibrom, fibromixom, fibrolipom, lipom.

**Manifestările clinice** sunt polimorfe în funcţie de dimensiunile polipului, însă tabloul clinic este dominat de disfagie şi simptomatologia sistemelor de organe compresate.

***Manifestările digestive*** sunt caracterizate de pirozis, regurgitaţii acide, durere retro-sternală, retard ponderal. Hemoragia digestivă poate fi determiantă de ulceraţia polipului.

***Manifestările respiratorii***, prin asfixie pot evolua către moarte subită, alte dereglări sunt compresiunea traheală, regurgitarea polipului în hipofaringe, fistulă esobronşică.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** nu permite în toate cazurile diagnosticarea polipului, deoarece în majoritatea cazurilor ei sunt acoperiţi de o mucoasă intactă şi doar prezenţa unui pedicul mai lung facilitează vizualizarea acestuia. ***Examenul radiologic*** evidenţiază polipul ca o imagine lacunară mobilă.

**Tratamentul** este chirurgical, prin exere-za polipului, iar polipectomia endoscopică pre-zintă risc pentru hemoragiere, deoarece polipii sunt bogat vascularizaţi.

**Pronosticul** este favorabil, deoarece transformarea malignă este extrem de rară.

# STOMACUL

## Particularităţile anatomofiziologice

Stomacul (lat. *gaster*) este un organ cavitar situat în etajul supramezocolic al cavităţii peritoneale şi amplasat în stînga coloanei vertebrale, ocupînd regiunea epigastrică şi hipocondrul stîng, avînd în dreapta ficatul şi în stînga splina.

Poziţia stomacului variază în funcţie de vîrstă, de forma abdomenului, de volum şi particularităţile individuale. La nou-născut stomacul ocupă o poziţie verticală, la sugar – uşor transversală, cu curbura mare situată caudal, ca la vîrsta de 3 ani să redevină verticală şi la 7-8 ani finalizează printr-o poziţie definitivă, similară adulţilor. Capacitatea medie a stomacului este de 30 $cm^3$ la nou-născut, 300 $cm^3$ la 1 an, 700 $cm^3$ la 4-5 ani şi 1000-1500 $cm^3$ la adult. Volumul stomacului la nou-născut este de 30-35ml, la 3 luni – 100ml, la 1 an – 200-250ml. Regiunea pilorică se formează la 4-6 luni, iar sfincterul cardial la 8 ani.

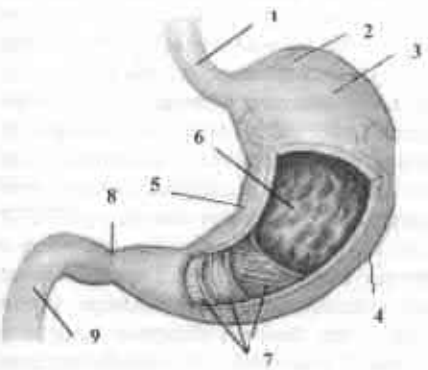



**fig. 1.** *Structura anatomică a stomacului.*
1-esofagul abdominal; 2-fundul stomacului; 3-corpul stomacului; 4-curbura mare; 5-curbura mică; 6-mucoasa gastrică; 7- tunica musculară; 8-pilorul; 9-duodenul.

Topografic se descriu 4 regiuni ale stomacului: *porţiunea cardiacă, fundul stomacului, corpul stomacului şi porţiunea antro-pilorică* (vezi figura 1).

Structural peretele gastric este constituit din 4 tunici, cu o consecutivitate din interior spre exterior: mucoasa, submucoasa, musculara şi seroasa (vezi figura 2).

***Mucoasa gastrică*** are o grosime de 1-2 mm, cu excepţia regiunii antro-pilorice, unde este mai subţire. Pliurile gastrice permit adaptarea stomacului la volumul de alimente ingerat, cînd stomacul este plin, înălţimea pliurilor scade şi contrariu.

*Histologic* mucoasa este constituită din epiteliu de suprafaţă, glande gastrice, *lamina propria* (corion) şi stratul muscular al mucoasei.

*Epiteliul mucoasei gastrice* este unistratificat, conţinînd celule de suprafaţă, celule cilindrice ce produc mucine cu rol protector faţă de acţiunea HCl.

*Glandele gastrice* sunt de 3 tipuri: cardiale, fundice şi pilorice. *Glandele cardiace* sunt dispuse în jurul cardiei, pe o suprafaţă de 2-3 cm. *Glandele fundice* sunt departajate pe întreg corpul gastric şi sunt formate din 4 tipuri de celule: mucoide, parietale, principale şi endocrine. Glandele pilorice sunt distribuite difuz în regiunea antro-pilorică, fiind constituite din celule endocrine şi exocrine.

*Lamina propria* este formată din fibre de reticulină, celule reticulare, fibroblaste, plasmocite, mastocite, eozinofile, limfocite, rar polimorfonucleare.

*Musculara mucoasei* conţine fibre musulare netede, dispuse în două rînduri: longitudinal şi circular.

***Submucoasa*** este situată între mucoasă şi stratul muscular şi conţine ţesut conjuctiv, fibre elastice şi o cantitate minimă de ţesut

adipos. În componența sa intră plexul nervos Meissner.

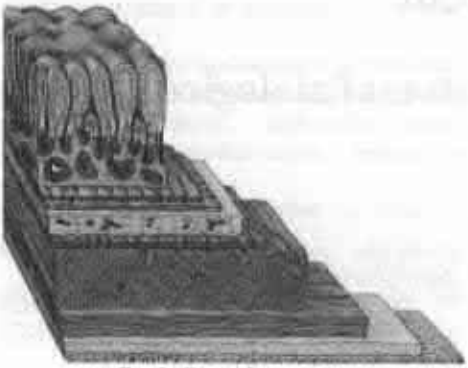


**fig. 2.** *Peretele gastric.*

***Tunica musculară*** este constituită din fibre musculare dispuse în 3 straturi concentrice: stratul extern – longitudinal; mediu – circular; intern – oblic.

***Tunica seroasă*** este reprezentată de peritoneul visceral și învelește stomacul în totalitate.

Vascularizația stomacului este realizată din sistemul trunchiului celiac. Sistemul arterial este constituit din: artera coronară a stomacului, arterele gastro-epiploice (dreaptă și stîngă), artera pilorică și vasele scurte ale stomacului, iar sistemul venos se varsă în trunchiul port.

Inervația stomacului este asigurată de sistemul nervos vegetativ simpatic și parasimpatic. Fibrele nervoase simpatice esențiale pornesc din plexul solar, iar fibrele nervoase parasimpatice pătrund în stomac din nervii vagi drept și stîng.

Pentru asigurarea digestiei și propulsiei bolului alimentar porțiunii incipiente a intestinului, stomacul intervine prin două funcții: secretorie și motorie.

***Funcția secretorie*** este asigurată de glandele gastrice și de celulele epiteliale de suprafață. Sucul gastric este constituit din apă (99,4 %) și un complex de substanțe anorganice și organice: HCl, pepsinogen, electroți și mucus, în cantitate de 2-3 l/24 de ore. Substratul acid se realizează prin activitatea celulelor parietale ale glandelor fundice, iar substratul alcalin prin activitatea celulelor epiteliale de suprafață și a celulelor mucoide din regiunea antro-pilorică. Răspunsul secretor, la stimul fiziologic al alimentelor, se desfășoară în 3 faze:

- *faza cefalică:* asigură producerea a 50 % din HCl postprandial și este reglată prin mecanism nervos și hormonal;
- *faza gastrică:* inițiază la prezența bolului alimentar în stomac, prin mecanism reflex și humoral;
- *faza intestinală:* în rezultatul contactului alimentelor cu mucoasa duodeno-jejunală are loc secreția de gastrină.

Secreția gastrică este inhibată de: secretina, glucagonul, polipeptidul gastrointestinal inhibitor; polipeptidul intestinal vasoactiv.

La sugari pH-ul gastric variază între 4,5-3,8, iar la copilul mare 2-2,5.

Mucusul gastric este secretat de celulele epiteliului de suprafață, celulele mucoase ale glandelor cardiale, în special a celor din zona pilorică și este constituit din glicoproteine acide, neutre și sulfomucine. Raportul dintre glicoproteine și mucopolizaharide, precum și potențialul lor electric negativ asigură rolul protectiv al mucusului gastric. Are pH alcalin și este reglat hormonal, dar influențat de factori locali (chimici, mecanici).

Pepsinogenul este secretat de celulele principale și este transformat în pepsină în lumenul gastric la un pH optim de 1,5-2, iar la un pH de 1,5 pepsină își exercită acțiunea proteolitică maximă.

***Funcția motorie*** este asigurată prin trei mecanisme: relaxare, contractilitate și evacuare. Relaxarea domină în regiunea proximală, oferind stomacului posibilitatea de adaptare la volumul alimentar, iar contractibilitatea peristaltică este mai importantă în porțiunea distală, pentru a facilita fragmentarea minimă a alimentelor pentru propulsarea ulterioară. Prin aceste două funcții este asigurat tranzitul stomacal, ce este dependent de factorul alimentar (agregarea alimentară, conținutul de calorii, regimul alimentar) și sub control nervos vegetativ și enteric. Etapa finală a tranzitului intestinal este realizată de evacuarea gastrică, dependentă și de activitatea ritmică a pilorului, și motilitatea intestinală.

# Infecţia cu Helicobacter Pylori

**Definiţie**

Infectarea cu *Helicobacter Pylori* este inflamaţia acută şi/sau cronică mucoasei a gastrice cauzată de bacteria *Helicobacter Pylori.*

**Epidemiologie**

În 1983, cercetătorii australieni Barry J. Marshall şi J. Robin Warren identifică bacteria *Campylobacter pyloridis* la pacienţii cu gastrită cronică activă şi ulcer, argumentînd implicarea germenului în patogeneza afecţiunilor gastroduodenale. Această descoperire a permis noi perspective de management, tratament şi conduită a persoanelor infectate cu H. pylori, şi nu în ultimul rînd perceperea interrelaţiei cu cancerul gastric.

În 1989, *Campylobacter pyloridis* a fost redenumit în *Helicobacter pylori.* Originea acestui termen derivă din limba greacă helix / ἕλιξ – „spirală" şi *pylori* – „pilor", indicînd simultan forma bacteriei şi localizarea de predilecţie.

În 2005, Premiul Nobel în Medicină şi Fiziologie a fost oferit cercetătorilor australieni, pentru descoperirea *Helicobacter pylori.*

Cercetările recente [Linz B., 2007] sugerează că iniţierea şi avansarea infecţiei cu H. pylori ţine de Africa de Est, cu aproximativ 58000 ani în urmă, actual cel mai frecvent agent patogen gastric [Kato S, 2005].

*H. pylori* colonizează mucoasa gastrică a peste 50% din populaţia mondială, cu o variabilitate în funcţie de: vîrstă, originea etnică, igienă, ţară şi condiţiile socio-economice. Aceşti factori sunt comuni pentru toate grupele de vîrstă. Dar, după Rowland şi colab., 2006, la copii există factori de risc specifici, ai infectării cu H. pylori:

- *mamă infectată cu H. pylori,*
- *nivelul scăzut al educaţiei parentale,*
- *umectarea biberonului,*
- *premasticaţia alimentelor,*
- *utilizarea biberonului după vîrsta de 2 ani,*
- *familiile cu mulţi copii,*
- *prezenţa unui frate mai mare infectat,*
- *aglomerarea intrafamilială,*
- *instituţionalizarea copiilor.*

Incidenţa este de 3-10% din populaţie/anual în ţările în curs de dezvoltare, comparativ cu 0,5% în ţările dezvoltate [Rosenberg, 2010]. În ţările dezvoltate, infectarea cu *H. pylori* se stabileşte la circa 10% din copiii mai mici de 12 ani, însă, seropozitivitatea creşte cu vîrsta, cu o rata de 0,3-1%/anual. În Marea Britanie printre copii cu gastrita H. pylori se întîlneşte în cca 11% cazuri, în China şi Albania în 67% cazuri şi respectiv 96%. Valori medii sunt înregistrate în Mexic (55,3%), Rusia (56,3%), Estonia (60%). Prevalenţa variază nu numai de la o ţară la alta, ci şi în cadrul etniilor populaţionale din aceeaşi ţară, în funcţie de nivelul dezvoltării socio-economice.

Ponderea infecţiei creşte odată cu vîrsta, însă prima infectare are loc în copilărie, cu un nivel maxim al incidenţei la sugari şi copiii cu vîrsta mai mică de 3-5 ani (Rowland, 2006). Alte cercetări au remarcat că la vîrsta de 1-3 ani prevalenţa infecţiei a fost de 1%, iar la reexaminarea aceloraşi copii după 18 ani, seroprevalenţa a crescut la 34% (Malaty, 2001).

Rata de infectare este similară la băieţi şi fete, fără o predilecţie de sex, dar la fete s-a evidenţiat o rată mai mare a reinfecţiei, cu 5-8%.

**Patogeneza**

Este un bacil Gram negativ, spiralat, flagelat (4-7 flageli), microaerofilic, cu lungime de 3 micrometri şi diametrul ~ 0,5 microni, producător de urează, cu habitat natural în mucoasa gastrică, predominant antrală, dar şi la nivelul plăcii dentare.

Este un germene extracelular, ce supravieţuieşte în mediul gastric, la nivelul interfeţei dintre mucus şi celulele epiteliale

gastrice. Un procent mic de bacterii pot fi găsite intracelular, constituind probabil un depozit de bacterii rezistente la terapia cu antiobiotice (Amieva, 2002).

Sursa de infecţie cu H. pylori sunt bolnavii cu gastrită, duodenită, ulcer gastroduodenal cu H. pylori şi purtătorii, rezervorul exclusiv este stomacul uman. Rolul apei drept posibil rezervor al H. pylori este controversat, din cauza absenţei formelor (Steinberg, 2004), însă nu se exclude rolul apei în transmiterea fecal-orală, cu predominanţă în ţările în curs de dezvoltare.

Contaminarea are loc prin mecanisme neelucidate pe deplin, alţi autori confirmă: calea oral-orală fiind principalul mod de transmitere în ţările dezvoltate; fecal-orală, domină în ţările în curs de dezvoltare şi mai este o cale ce necesită un tranzit digestiv accelerat; calea gastro-orală; dar nu se exclude şi transmiterea de la mamă la făt, sugerată într-un studiu de analiză a ADN-ului.

Transmiterea interumană prin contact interpersonal este recunoscută unanim. Malaty, în 2007 susţine agregarea intrafamilială a cazurilor prin rezultatele unui studiu, ce-a remarcat (vezi figura 1):

- *Un părinte H. pylori pozitiv*
  - *40% H. pylori + copii;*
  - *68% H. pylori + celălalt părinte.*
- *Un părinte H. pylori–:*
  - *3% H. pylori + copii;*
  *9% H. pylori + celălalt părinte.*

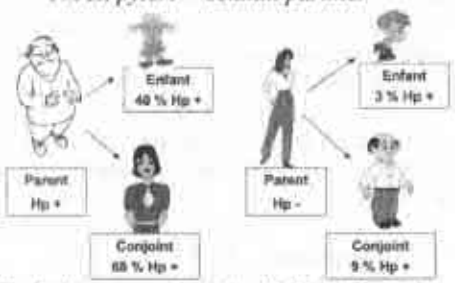



**fig. 1.** *Agregarea intrafamilială a infecţiei cu H. pylori.*

*H. pylori* colonizează mucoasa gastrică şi se ataşează de celulele epiteliale prin adeziune, aderenţa protejînd bacteria de peristaltismul gastric. Cele mai multe tulpini patogenice de H. pylori conţin o serie de factori de care depinde virulenţa germenului: forma spiralată, motilitatea bacteriei, citotoxinele, enzimele eliberate, aderenţa, receptorii celulelor epiteliale. Însă, în acelaş timp factorii de virulenţă pot fi departajaţi în trei clase:

a. ***factorii ce favorizează colonizarea mucoasei gastrice*** (mobilitatea, microaerofilia, aderenţa, ureaza, inducerea hipoclorhidriei, ATP-aza), rolul primordial al acestora este colonizarea şi supravieţuirea bacteriei în mediu acid;
b. ***factorii ce determină lezarea bacteriană*** (lipopolizaharidele, factorii activatori ai migrării leucocitare, proteinele CagA şi VacA) induc lezarea severă a mucoasei gastrice;
c. ***factorii ce favorizează persistenţa infecţiei cu H. pylori*** (echipamentul enzimatic al bacteriei, lipopolizaharidele, adezinele bacteriene, formele cocoide).

Răspunsul gazdei la infectarea cu H. pylori poate fi explicat prin răspunsul inflamator şi răspunsul imun al gazdei. Colonizarea gastrică cu H. pylori determină un răspuns imun local şi sistemic variabil. Deşi, H. pylori este un germene neinvaziv (extracelular) care ar trebui să genereze un raspuns imun celular de tip Th-2, acesta induce un raspuns imun de tip Th-1 (T-CD4+), propriu germenilor intracelulari (Suerbaum, 2002), exprimat printr-un profil citokinic proinflamator (IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-8, IL-6), care influenţează evoluţia infecţiei către protecţie, evaziune imună sau boală (D'Elios, 2007). Creşterea moleculelor prezentatoare de antigen (HLA – clasa a-II-a) concomitent cu infiltratul cu celule T din lamina propria eficientizează raspunsul imun local faţă de H. pylori. Răspunsul imun preponderent de tip Th-1 şi apoptoza indusă pot favoriza persistenţa gastrică a H. pylori. Dezechilibrul cronic dintre proliferarea celulară epitelială şi apoptoza poate induce atrofia mucoasei gastrice, reprezentînd prima secvenţă a succesiunii de evenimente particulare procesului de carcinogeneza gastrică.

Gazda răspunde la prezenţa bacteriei prin activarea limfocitelor B şi T, urmată de infiltrarea laminei propria şi a epiteliului gastric de polimorfonucleare, ce fagocitează bacteria. Eliberarea produşilor toxici

bacterieni sau inflamatori produce leziuni ale celulelor epiteliale gastrice, care evoluează spre atrofie.

H. pylori produce mari cantităţi de ureză, care catalizează scindarea ureei în amoniac şi dioxid de carbon. Amoniacul este alcalin, creînd un mediu local capabil de a neutraliza pH-ul acid. Acest fenomen stă la baza testului diagnostic – testul ureazei (testul rapid al ureazei, testul 13 respirator cu C).

Tulpinile cele mai patogene de H. pylori conţin un sistem de injectare molecular, prin care „introduc" proteinele bacteriene Cag A în celulele gazdei, ulterior etapei de aderenţă.

*Tulpini tipice* sunt ATCC 43504, DSM 4867, JCM 7653, LMG 7539, NCTC 11637.

*Răspunsul genelor cagA* provoacă forme severe ale ulcerului gastroduodenal la copii, cel mai important factor de virulenţă. *Vac* (vacuolating- associated cytotoxin) produce o proteină vacuolizantă, ce deteriorează epiteliul mucoasei gastrice cu formarea porilor în membrana epiteliocitului, crescînd permeabilitatea acestuia (Atherton J.C., Peek,1997). Produsul genei *Ice* (induced by contact with epithelium) răspunde de adeziunea *H. pylori* de celulele epiteliale, existînd în 2 alele (Atherton J.C., Peek,1997). *babA2, cagA şi s1 vacA* au acţiune sinergică în procesul patologic a metaplziei intestinale, *flg, flh, tlp* răspund de hemotaxis, *ureA, nixA, amiE* induc sinteza ureazei şi amoniacului, *fur, pfr, fecA, frpB* potenţează metabolismul fierului, *sod, hptG* favorizează răspunsul la stress, *tlpD* are rol asupra factorilor externi.

Evoluţia gastritei cu H. pylori variază în raport cu factorii de mediu şi tipul suşelor infectante. Cele mai patogene tulpini de H. pylori sunt cele citotoxice, de tip I (Vac A, Cag A ), care includ insula de patogenicitate cag-PAI.

Evoluţia gastritei şi duodenitei este în funcţie de localizare. *Predominant antral* creşte secreţia acidă, cu dezvoltarea ulterioară a ulcerului duodenal; *antrum şi corp* secreţia acidă este normală sau crescută, risc de a dezvolta ulcer gastric sau cancer gastric şi *multifocal risc pentru* limfomul gastric.

Infectarea cu H. pylori este responsabilă constant de gastrită în 100 % cazuri, gastrită cronică se dezvoltă în 64,5%, ulcerul gastroduodenal în 77,8% şi alte boli în 36,3% (vezi figura 2).

Din totalul cazurilor de ulcer asociat cu H. pylori, UD constituie 80% - 90%, iar UG– 60-75%. Limfomul MALT se poate dezvolta la 1% din populaţia infectată cu H. pylori şi cancerul gastric la 1-2%

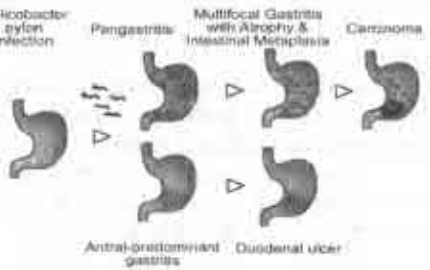



**fig. 2.** *Consecinţele infectării cu H. pylori.*

Infectarea cu H. Pylori implică şi patologii extradigestive: purpura trombocitopenică idiopatică în 58% cazuri, iar eradicarea H. pylori duce la o ameliorarea a stării de sănătate. Alte patologii sugerate, dar fără dovezi sunt accidentele cerebrovasculare, patologiile autoimune, migrenele etc.

**Morfopatologie**

Gastrita cu *H. pylori* implică atît antrumul cît şi corpul gastric şi realizează două forme histologice distincte: activă şi inactivă.

*Gastrita cronică activă* se caracterizează printr-un infiltrat inflamator polimorf, dominat de neutrofile care determină gradul activităţii şi se corelează cu intensitatea colonizarii cu H. pylori.

*Gastrita cronică inactivă* este definită printr-un infiltrat inflamator limfoplasmocitar, cu sau fără foliculi limfoizi proeminenţi.

Criteriul macroscopic al gastritei pediatrice cu *H. pylori* constă în aspectul nodular antral, determinat de hiperplazia foliculilor limfatici, corelată cu inocularea bacteriană mai mare şi severitatea crescută a procesului inflamator.

**Manifestările clinice**

Clinica infecţiei cu *H. pylori* este polimorfă, fără manifestări patognomonice, deşi doar 10% copii sunt simptomatici, iar 90% sunt asimptomatici.

În gastrita cronică cu *H. pylori* la copil simptomatologia este complexă, dar nespecifică, principalele manifestări fiind: epigastralgii, greață, vărsături, pirozis, balonări, plenitudine postprandială, saţietate precoce, regurgitaţii, eructaţii.

Durerea abdominală este cel mai frecvent simptom gastrointestinal al copiilor diagnosticaţi endoscopic cu gastrită *H. Pylori*.

*La copiii sub 6 ani* durerea abdominală este difuză, uneori epigastrică sau periombilicală, dificil de localizat.

*Copii mai mari de 6 ani* identifică bine sediul durerii.Vărsăturile sunt în general alimentare şi au caracter matinal.

**Diagnosticul**

Infecţia cu H. pylori poate fi diagnosticată prin tehnici variate (vazi tabelul 1), *invazive* (care detectează bacteria în fragmentele bioptice prelevate endoscopic) şi *neinvazive* (care permit diagnosticul indirect al bacteriei în diverse prelevate bioptice: ser, salivă, materii fecale şi aerul expirat).

Testele pot fi utilizate pentru diagnosticul iniţial al infecţiei cu *H. pylori* sau pentru confirmarea „eradicării", după un interval minim de 4 săptămîni de la finisarea tratamentului.

Diagnosticul infecţiei cu H. pylori este mai exact prin utilizarea concomitentă a cel puţin doua metode diagnostice, în special în cazul monitorizarii tratamentului de eradicare a bacteriei, remiterea simptomatologiei nefiind un factor sugestiv al eradicarii.

**Metodele invazive** sunt:

- examenul histologic,
- culturi pe medii îmbogăţite,
- testul rapid al ureazei şi amplificare genică prin reacţie de polimerizare în lanţ (PCR), singura metoda care permite evaluarea bacteriană cantitativă, ea poate fi relizată şi din alte prelevate biologice (suc gastric, materii fecale, salivă), precum şi din apă (pentru analiza formelor cocoide).

***Examenul histologic*** este modul cel mai bun de a depista bacteria *H. Pylori*. Permite evaluarea stării morfologice a mucoasei gastrice şi/sau duodenale, inclusiv urmărirea în dinamică prin controale endoscopice repetate, poate evalua severitatea infecţiei, iar cînd densitatea bacteriană este redusă permite aplicarea tehnicii imunohistochimice sau de dehibridizare *in situ*. Biopsia este scumpă şi necesită o examinare endoscopică mai invazivă decît alte teste folosite pentru detectarea *H. pylori*. Are sensibilitate de 96-100% şi specificitate de 97,7%.

***Examinarea H. pylori pe culturi*** este o metodă de elecţie, dacă se respectă condiţiile de transport al probelor, mediile de cultură indicate şi condiţiile de incubaţie. Are specificitate de 100%, sensibilitate de 83-86% şi oferă posibilitatea de a aprecia sensibilitatea la antibiotice.

***Testul cu urează*** este cel mai răspîndit şi mai specific test pentru diagnosticul *H.pylori*, care se bazează pe activitatea ureazică a bacteriei. Timpul de pozitivare a testului variază în funcţie de gradul colonizării (minute – colonizările masive, ore – densitate bacteriană mică). Rezultatele fals pozitive se pot întîlni cînd pH-ul gastric este neutru (gastrita atrofică, tratament medicamentos, proliferarea unei flore bacteriene producătoare de ureză: *Proteus, Klebsiella*). Spre deosebire de testele serice, acesta depistează doar bacteriile prezente la momentul examenului. Este un test bun pentru verificarea eficienţei tratamentului, dar costurile sunt destul de mari.

***Tehnici de amplificare genomică (PCR).*** Se pot practica pe materialul bioptic sau suc gastric. Sunt greu acesibile, costisitoare şi se apreciază că nu sunt mai performante decît culturile bine efectuate.

Testele invazive au trei surse majore de rezultate fals-negative: distribuţia neregulată a H. pylori în stomac (factor corejabil prin biopsii multiple), instituirea unui tratament antibacterian, care, chiar dacă nu conduce la eradicare, scade densitatea bacteriană sau a unui tratment cu IPP (efect antibacterian, inhibă activitatea ureazică şi modifică distribuţia topografică bacteriană, deplasînd H. pylori spre stomacul proximal).

**Tabelul 1.**

*Metodele invazive şi neinvazive de confirmare a infecţiei cu Helicobacter Pylori.*

| TESTE ENDOSCOPICE (INVAZIVE) | AVANTAJE | DEZAVANTAJE |
|---|---|---|
| ***Endoscopie*** *– orice copil simptomatic* | - sensibilitate 96-100%<br>- specificitate 97,7%<br>- este modul cel mai bun de a depista bacteria HP<br>- permite evaluarea: stării morfologice a mucoasei gastrice, precum şi examinarea în dinamică | - costisitoare<br>- metodă invazivă<br>- dependentă de numărul biopsiilor, locul recoltării<br>- experienţa morfopatologului |
| ***Test rapid cu uree*** | - rezultat rapid (1h)<br>- specificitate bună<br>- verificarea eficacităţii tratamentului<br>- se bazează pe activitatea ureazică a bacteriei şi fluctuările unui indicator de culoare | - costisitor<br>- metodă invazivă<br>- sensibilitate scăzută în caz de densitate mică cu HP |
| ***Culturi*** – 3 grade de colonizare:<br>- *uşoară* – HP ocupă < 1/3suprafaţă;<br>- *severă* – clustere mari/strat continuu ce ocupă 2/3 din suprafaţa mucoasei;<br>- *intermideară.* | - specificitate excelentă<br>- posibilitate la antibioticogramă<br>- examinare genotipică<br>- permite ajustarea tratamentului | - costisitor<br>- centru specializat<br>- condiţii de transport (24h)<br>- sensibilitate variată şi diminuată posttratament |
| ***Reacţia de polimerizare în lanţ (PCR)*** | - nu necesită condiţii de transport<br>- sensibilitate şi specificitate bună<br>- posibilitate la antibioticogramă<br>- tehnica este precedată de o separare imunomagnetică cu bile acoperite de Ig anti-HP | - costuri suplimentare<br>- centru specializat<br>- metodologie nestandartizată |
| **Teste neinvazive** | **Avantaje** | **Dezavantaje** |
| ***Serologie***<br>( anticorpi specifici la HP) | - rapid, uşor, ieftin<br>- sensibilitate globală – 98-99%<br>- specificitate – 88,4% | - nu determină stadiul infecţiei<br>- nu evaluează eradicarea HP |
| ***Test respirator cu uree*** $^{14}CO_2$, $^{13}CO_2$:<br>- *infectare uşoară* – 3,5%;<br>- *moderată* – 3,5-6,4%;<br>- *severă* – 6,5-9,4%;<br>- *masivă* – 9,5%. | - depistarea infecţiei active<br>- sensibilitate – 89-100%<br>- specificitate – 90-100%<br>- determină concentraţia de $^{13}CO_2$ după administrarea orală de uree marcată<br>- reprezintă „ standardul de aur" pentru trialurile terapeutice | - costisitor<br>- testele ce utilizează $^{14}C$ sunt contraindicate la copii<br>- rezultate fals negative se obţin la pacienţi trataţi recent cu antibiotice sau inhibitori ai activităţii ureazice(inhibitorii pompei de protoni sau bismut) |
| ***Determinarea antigenică*** | - sensibilitate – 92 %<br>- specificitate – 93 %<br>- depistarea infecţiei active, controlul eradicării | - variabilitatea rezultatelor la copii<br>- specificitate mai redusă spre deosebire de alte metode costisitoare |

**Metodele neinvazive (indirecte)**

Dintre testele neinvazive (examenele serologice, testul respirator cu uree marcata cu $^{13}C$, determinarea antigenului fecal), testul respirator cu $^{13}C$-uree este cel mai eficace, dar şi cel mai scump şi mai dificil de realizat la copiii necomplianţi.

Utilizarea testelor neinvazive conform strategiei „test-and-treat" aplicată în cazul adulţilor pentru *screening*-ul infecţiei cu H. pylori, înaintea endoscopiei sau a tratamentului, nu este recomandată în cazul copiilor, datorită absenţei particularităţilor clinice specifice.

La copiii cu dureri abdominale şi un test neinvaziv pozitiv nu se recomandă tratamentul de eradicare a infecţiei cu H. pylori, deoarece metodele neinvazive nu ofera informaţii complete despre tipul leziunilor mucosale, nici despre severitatea şi distribuţia lor.

Testele neinvazive sunt utile în cadrul studiilor epidemiologice, pentru evaluarea incidenţei, a modului de transmitere, diagnosticul reinfecţiei, obiective necesare pentru dezvoltarea măsurilor preventive timpurii. Actual, testele neinvazive sunt recomandate pentru monitorizarea eficacităţii tratamentului.

***Examenul serologic*** nu realizează distincţia dintre infecţia curentă şi cea trecută. Copiii pot răspunde numai faţă de o parte dintre antigenele H. pylori, motiv pentru care sensibilitatea majorităţii testelor serologice comerciale este mai mică decît în cazul adulţilor. În special la copiii mai mici de 10 ani, nivelul anticorpilor specifici anti-H. pylori poate fi scăzut, determinînd rezultate fals negative.

Anticorpii titraţi pot deveni pozitivi numai după cîteva luni de la infecţia activa şi pot rămîne pozitivi cîteva luni după eradicarea infecţiei.

Detectarea anticorpilor Ig G specifici din salivă poate fi utilizată în studiile epidemiologice şi în *screening*-ul pacienţilor adulţi, la nivelul asistenţei medicale primare (Sabbi T, 2005). Examenul serologic realizat prin tehnica Western blott, permite aprecierea prevalenţei proteinei Cag A şi, implicit, identificarea subiectului cu risc crescut de ulcer.

***Testul respirator cu uree marcată cu $^{13}C$*** detectează activitatea ureazei bacteriene, fiind o metodă sensibilă şi înalt specifică pentru diagnosticul infecţiei active cu H. pylori la copii. Unii autori raportează utilizarea sa şi la copiii mai mici de 6 ani. Analiza $^{13}CO_2$ expirat se realizează prin spectrometrie de masă, tehnică complicată şi costisitoare, avînd ca alternativă spectrometria în infraroşu sau în sistem laser. Testul respirator cu uree prezintă o sensibilitate foarte bună, comparabilă cu cea a examenului histologic şi a culturii şi o specificitate înaltă, reprezentînd metoda neinvazivă recomandată pentru verificarea tratamentului de eradicare a infecţiei cu H pylori. Valoarea sa predictivă pozitivă şi caracterul neinvaziv, recomandă acest test diagnostic nu numai pentru evaluarea eficacităţii tratamentului de eradicare, cît şi pentru selectarea pacienţilor pentru endoscopie, în special a copiilor cu simptomatologie digestivă nespecifică

***Examinarea maselor fecale pentru antigenii H.Pylori*** este un test introdus din anul 2000, util, în special, pentru controlul eradicării. Se caracterizează prin sensibilitate şi specificitate de peste 93%.

***Regimul igieno-dietetic.*** La copiii infectaţi cu *H. pylori* nu există o influenţă a dietei asupra eradicarii bacteriei, fiind acceptată dieta liberă. Alte ipoteze sugerează că fumatul poate afecta eradicarea *H. pylori* şi că acei copii care mănîncă fructe, legume, beau mai mult de două pahare de lapte pe zi ar putea fi mai protejaţi de infectare.

**Conduita terapeutică**

Terapia de eradicare a *H.pylori* la copii este adaptată în funcţie de vîrsta copilului şi de rezistenţa la antibiotice pentru regiunea dată. În cazul în care antibioticorezistenţa regiunii nu este cunoscută, se pot utiliza date unificate (vezi tabelul 2).

Eradicarea *H.pylori* prevede administrarea timp de 7 zile a uneia din schemele terapeutice recomandate de Grupul European pentru studiul *H.pylori* (EHPSG) – *Consensul European Maastricht IV (2010)* privind indicaţiile şi regimurile de tratament în infecţia cu *H.pylori* (vezi tabelul 3), dar şi administrarea concomitentă de probiotice, ca

terapie adjuvantă ***(Bifi-form)***. Terapia de 7 zile se consideră mai raţională deoarece, terapia timp de 14 zile sporeşte vindecarea doar cu 5%, descrie un raport eficienţă/reacţii adverse, negativ şi de cost/eficienţă – fără avantaje. Trecerea de la prima linie de tratament, la a II-a linie se va face, în cazul răspunsului incomplet sau lipsa răspunsului la tratamentul de prima linie. Uneori prima linie prevede quadroterapie din start, în funcţie de sensibilitatea *H.pylori* la Claritromicină şi Metronidazol, iar în linia II se mai pot aplica formule triple de eradicare.

**Tabelul 2.**

*Antibioticorezistenţa H. pylori (Maastricht IV, 2010)*

| ***Medicamentul*** | ***Rezistenţa*** |
|---|---|
| *Clarithromycin* | 10-30% |
| *Metronidazol** | 50-80 % |
| *Tetraciclina* | 0-5 % |
| *Amoxicillina* | 0-1 % |

* *–în ţările în curs de dezvoltare.*

**Blocatorii RH2**

Acţionează prin scăderea secreţiei gastrice, inhibînd RH2 la nivelul celulelor parietale gastrice, din acestea fac parte: Cimetidina (generaţia I), Ranitidina (generaţia II), Famotidina (generaţia III), Nizatidina (generaţia IV). Concentraţia serică maximă este la 1-3 ore de la administrare. Străbat bariera hematoencefalică şi se elimină pe cale hepatică şi renală.

**Quamatel® (Famotidina)**

*Forma de livrare:*

- **Quamatel® mini** - comprimate filmate10mg;
- liofilizat pentru soluţie injectabilă 20 mg în flacoane.

*Doza:*

- 0,25 mg/kgc, *i/v*, 1-2 prize, ***sau***
- 0,5 mg/kgc, *per os*, 1-2 prize, ***sau***
- doza maximă 40 mg/zi.

**Ranitidina**

*Forma de livrare:*

- comprimate efervescente 150mg;
- comprimate/capsule 25mg, 75mg, 150mg, 300mg;
- sirop 15mg/ml;
- soluţie injectabilă 1mg/ml, 25mg/ml.

*Tratamentul fazei acute:*

- 2-4 mg/kgc/zi, *per os*, 2 prize; nu mai mult de 300 mg/zi.

*Tratament de întreţinere:*

- 2-4 mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză; nu mai mult de 150 mg/zi.

**Nizatidina**

*Forma de livrare:*

- capsule 150mg, 300mg;
- comprimate 75mg;
- soluţie orală 15mg/ml.

*Doza:*

- *copii > 6 ani:* 5-10 mg/kgc/zi, *per os*, 2 prize (date limitate).

**Cimetidina**, la copii pînă la 16 ani este indicată doar dacă beneficiile depăşesc riscurile.

*Forma de livrare:*

- comprimate 200mg, 300mg, 400mg, 800mg;
- soluţie orală 300mg/5ml;
- soluţie injectabilă 150mg/ml.

*Doza.*

- *nou-născuţi (<28 de zile):* 5-20 mg/kgc/zi, *per os, i/v, i/m*, 3-4 prize;
- *sugarii:* 10-20 mg/kgc/zi, *per os, i/v, i/m*, 2-4 prize;
- *copii:* 20-40 mg/kgc/zi, *per os, i/v, i/m*, 4 prize.

Efectele adverse sunt legate de hepatoxitate, reacţii anafilactice, bradicardie, bloc atrio-ventricular, hipotensiune, rar convulsii neurotoxice.

**Inhibitorii pompei de protoni**

IPP dezactivează pompele de protoni din celulele parietale (pompele H+/K+ – ATP-aza) inducînd astfel supresia acidului clorhidric. IPP sunt reprezentaţi de: Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol *(generaţiile III şi IV se administrează doar la adulţi)*. Conform recomandărilor ***NASPGHAN şi ESPGHAN, 2009*** cei mai eficienţi la copii sunt omeprazolul, lansoprazolul şi esomeprazolul. La copii mai mici de 10 ani doza de IPP se ajustează la kgc, iar la copii mai mari doza standard este similară adulţilor.

**Omeprazol**

*Forma de livrare:*

- capsule/comprimate 10mg, 20mg, 40mg;
- suspensie 2mg/ml.

*Doza:*

- 0,6-1,2 mg/kgc/zi, *per os*, 1-2 prize

***sau***

- 5-10 kg: 5 mg, per os, 1 priză;
- 10-20 kg: 10mg, per os, 1 priză;
- > 20 kg: 20 mg, per os, 1 priză.

**Lanzoprazol**

*Forma de livrare:*

- capsule 15 mg, 30 mg.

*Doza:*

- 0,7-2,0 mg/kgc/zi, *per os*, 2 prize.

**Esomeprazol**

*Forma de livrare:*

- capsule 20 mg, 40 mg.

*Doza:*

- 1-11 ani: 10-20 mg, *per os*, 1-2 prize;
- 12-17 ani: 20-40 mg, *per os*, 1-2 prize.

Reacţiile adverse sunt: oboseala, ameţeli, cefalee, greaţa, dureri abdominale, dereglarea tranzitului intestinal. Omeprazolul poate induce citoliză hepatică, anemie hemolitică, neuropatie periferică, erupţie cutanată.

**Prostoglandine**

*Mizoprostol* siguranţă şi eficacitate la populaţia pediatrică n-a fost stabilită.

*Forma de livrare:*

- comprimate 100mg, 200mg.

*Doza:*

- 100-200 mg, *per os*, 3-4 prize, în timpul alimentaţiilor, 4 săptămîni.

**Remedii antibacteriene**

**Claritromicina**

*Forma de livrare:*

- comprimate filmate 250mg, 500mg;
- comprimate retard 500mg;
- cranule pentru prepararea suspensiei buvabile 125mg/5ml, 250mg/5ml-60ml,100ml.

*Doza:*

- 15 mg/kgc/zi, *per os*, în 2 prize, doza maximă: 500mg/zi.

**Amoxicilina**

*Forma de livrare:*

- capsule 125mg, 250mg, 400mg, 500mg, 775mg, 875mg;
- comprimate 250mg, 500mg, 775mg;
- comprimate masticabile 125mg, 200mg, 250mg, 400mg;
- pulbere suspendabilă 125mg/5ml, 250mg/5ml, 500mg/5ml - 60ml, 100ml;
- granule pentru suspensie buvabilă 125mg/5ml, 250mg/5ml – 60ml, 100ml.

*Doza:*

- <20 kg: 20 mg/kgc/zi *per os*, 2 prize;
- >20 kg: 50 mg/kgc/zi *per os*, 2 prize, maximal 2-3g/zi.

**Metronidazol**

*Forma de livrare:*

- capsule 375mg;
- comprimate 250mg, 500mg;
- soluţie perfuzabilă 500mg/100ml.

*Doza:*

- 15 – 20 mg/kgc/zi, *per os*, în 2 prize.

**Tetraciclina**

*Forma de livrare:*

- capsule 250mg;
- comprimate 250mg;
- comprimate filmate 100mg.

*Doza:*

- copii > 8ani – 25- 50mg/kgc/zi, *per os*, în 4 prize, doza maximă 3g/zi.

**Antiacidele**

Neutralizează HCl din stomac şi inhibă conversia pepsinogenului în pepsină, iar cele ce au în componenţă aluminiu fixează sărurile biliare şi lizolecitina şi stimulează angiogeneza în mucoasa lezată. Acţiunea este de scurtă durată, ceea ce impune administrare repetată (4-6 prize) pe parcursul zilei, dar totodată este cunoscut că antiacidele au multiple reacţii adverse, ce corelează cu doza şi durata administrării preparatului.

Actual, medicamentele antisecretorii limitează recomandarea antiacidelor.

Se administrează cu 1 ½ - 2 ore după mesele principale şi înainte de somn.

**Hidroxid de aluminiu şi hidroxid de magneziu**

*Forma de livrare:*

- suspensie buvabilă 125ml,150ml, 200ml, 170ml, 200ml, 355ml;
- comprimate masticabile N8 şi N10.

*Doza:*

- 18 luni-10ani – 5ml, *per os*, 4-6 prize;
- 10-15ani – 10-15 ml, *per os*, 4-6 prize.

**Agenţii de suprafaţă**

Medicamentele citoprotectoare aderă la baza ulceraţiilor şi formează o bariera faţă de HCl, pepsină şi acizi biliari. Din acest grup fac parte: subcitratul de bismut, sucralfatul, prostoglandinele.

**Subcitratul de bismut (De-Nol)**

*Forma de livrare:*

- comprimate masticabile 262mg;
- suspensie orală 262mg/15ml.

*Doza:*

- 3-6 ani: 5 ml (aproximativ 88 mg) sau 1/3 de comprimat, *per os*, 4 prize;
- 6-9 ani: 10 ml (aproximativ 175 mg) sau 2/3 de pastilă, *per os*; 4 prize;
- > 9 ani: 15 ml (262 mg) sau 1 tab (262 mg), *per os*, 4 prize.

**Sucralfat**

*Forma de livrare:*

- comprimate 1g;
- suspensie orală 500mg/5ml.

*Doza:*

- 40-80 mg/kgc/zi, *per os*, 4 prize în tratamentul fazei acute, apoi cîte 2 prize/zi în tratamentul de întreţinere ***sau***
- 0,5-1g, *per os*, 4 prize în tratamentul fazei acute, apoi cîte 1 priză/zi în tratamentul de întreţinere.

**Profilaxie**

*Profilaxia nespecifică* a infecţiei cu *H. pylori* prevede evitarea factorilor favorizanţi în contaminarea sau reinfectarea cu H. pylori.

*Profilaxia specifică* este orientată spre elaborarea vaccinului contra bacteriei *H. pylori*.

**Evoluţia**

Persistenţa inflamaţiei gastrice favorizează diverse mutaţii în genomul celulelor epiteliale gastrice, evoluînd cu un risc crescut de transformare malignă şi progresie spre adenocarcinom.

**Complicaţiile**

Infectarea cu *H. pylori* poate asocia ulcer gastroduodenal în 15-20 % cazuri, dintre care UD - 90% şi UG în 70-75%. Este şi cea mai frecventă cauză de apariţie a limfomului MALT. Riscul pe termen lung de apariţie a cancerului gastric este de 1-3%. Alte complicaţii ar fi polipul gastric, hipoclorhidrie sau aclorhidrie în 25% cazuri,anemie Biermer.

**Pronosticul** este favorabil, eradicarea infecţiei cu *H. pylori* prin terapia triplă sau cuadruplă este bună, cu rate de eficacitate mai mare de 95%.

**Tabelul 3.**

*Recomandările Maastriht IV, 2010 pentru eradicarea infecției cu H. pylori*

| Rezistența la HP | I linie de tratament | II linie de tratament | Terapia de rezervă după antibioticogramă |
|---|---|---|---|
| Claritromicină<10-30%<br>Metronidazol<40% | IPP<br>+Claritromicină<br>+Amoxicilină | Subcitrat de bismut + IPP + Metronidazol + Amoxicilină<br>Subcitrat de bismut + IPP + Metronidazol + Tetraciclină | IPP + Amoxicilină + Levofloxacină<br>IPP + Subcitrat de bismut + Tetraciclină<br>IPP + Amoxicilină +Rifabutin |
| | IPP<br>+Claritromicină<br>+Metronidazol | Subcitrat de bismut + IPP + Claritromicină + Amoxicilină<br>Subcitrat de bismut + IPP + Metronidazol + Amoxicilină<br>Subcitrat de bismut + IPP + Metronidazol + Tetraciclină | |
| | IPP<br>+Amoxicilină<br>+Metronidazol | | |
| Claritromicină<10-30%<br>Metronidazol>40% | IPP<br>+Claritromicină<br>+Amoxicilină | Subcitrat de bismut + IPP + Claritromicină + Tetraciclină | |
| Metronidazol>40%<br><br>Claritromicină>30% | Subcitrat de bismut + IPP + Claritromicină + Amoxicilină | | |
| | Subcitrat de bismut + IPP + Claritromicină + Tetraciclină | | |
| | Subcitrat de bismut + IPP + Metronidazol + Amoxicilină | | |
| | Subcitrat de bismut + IPP + Metronidazol + Tetraciclină | | |
| **Notă:** IPP pot fi înlocuiți cu RH2 | | | |

# Gastrita şi gastropatiile

**Definiţie**

***Gastrita acută*** este inflamaţia acută a mucoasei stomacului.

***Gastrita cronică*** este inflamaţia cronică a mucoasei stomacului.

***Gastrita cronică specifică*** este inflamaţia cronică a mucoasei stomacului, cu leziuni inflamatorii de tip granulomatos, limfocitar, eozinofilic.

***Gastropatie*** este afectarea mucoasei stomacului, fără hiperplazie şi substrat inflamator.

**Epidemiologie**

Gastrita are o incidenţă generală avansată şi reprezintă cauza adresării a circa 1,8-2,1 milioane de vizite anual (SUA), iar printre populaţia pediatrică afectează cca 153 - 235‰. Gastrita afectează toate vîrstele, pe măsura creşterii copilului cea mai frecventă este *gastrita cu H. pylori*, prezenţa anticorpilor către H. pylori este la 5 ani - 46%, 10 ani - 53 %, 14 ani - 82 %. *Gastrita cronică autoimună* se înregistrează mai des la persoanele din Europa de Nord şi rar în Europa de Sud şi Asiei. *Gastrita cronică cu H. pylori, gastrita cronică atrofică* afectează ambele sexe în egală măsură, iar în *gastrita cronică autoimună* raportul fete/băieţi este de 3/1.

**Clasificarea gastritei**

Pe parcursul evoluţiei entităţii de gastrită au fost propuse multiple clasificări etiopatogenetice şi clinice, majoritatea lor ţinînd de perioada de pînă la descoperirea *H. pylori*.

În 1990, la Congresul Internaţional de Gastroenterologie de la Sydney a fost propus un nou sistem de clasificare a gastritelor. **În 1994 „Sistemul Sydney"** este revizuit de către **Dixon**, fiind recunoscut sub denumirea de **„Sistemul Sydney revizuit"**, iar în **1996** este anulată ordinea alfabetică şi aprobată Clasificarea Internaţională a gastritelor care cuprinde aspecte etiologice, endoscopice şi histologice:

- **Tipul gastritei**
  - *Gastrita acută:*
    - indusă de H. pylori,
    - hemoragică sau/şi erozivă,
    - flegmonoasă.
  - *Gastrita cronică:*
    - indusă de *H. pylori*,
    - gastrita atrofică, autoimună.
  - *Forme speciale de gastrita cronică:*
    - limfocitară,
    - eozinofilică,
    - granulomatoasă.
- **Forma endoscopică a gastritei** – exudativ-eritematoasă, maculo-erozivă, papulo-erozivă, atrofică, hemoragică, gastrita cu pliuri hipertrofice.
- **Localizarea** – gastrită antrală, gastrita corpului gastric şi pangastrita.
- **Activitatea histologică** – activă, inactivă.
- **Etiologia**, în funcţie de agentul etiologic.

**Etiologie**

***Cauzele*** gastritelor acute şi cronice sunt: *infecţioase* (bacteriene, virale, fungice etc.), chimice (corozivele, bila şi sucul pancreatic etc.), traumatice, dereglări imune etc.

***Factorii*** ce majorează frecvenţa gastrite-lor pot fi dereglarea conduitei alimentare, stă-rile psihoemoţionale, majorarea incidenţei maladiilor alergice şi infecţioase, deprinderile vicioase ale adolescenţilor (tabagismul, alcoo-lul, toxicomania, etc.).

**Patogeneza**

Lezarea mucoasei gastrice este determinată de acţiunea factorilor de agresiune asupra celor de apărare, care includ: secreţia mucusului, bicarbonatului, vascularizarea locală, joncţiunile intercelulare, rezistenţa apicală şi prostoglandinele, iar insuficienţa unică sau

multiplă a factorilor de protecţie poate determina gastrita, chiar cînd factorii agresivi sunt în limitele normei. Însă, ipoteza agresiunii asupra mucoasei gastrice a fost reconsiderată odată cu descoperirea bacteriei H. pylori în patogeneza maladiilor gastrice.

**Manifestările clinice**

Tipul clasic de gastrită evoluează prin dureri abdominale, greaţă, vomă postprandial, iar tipul non-clasic prin senzaţie de plenitudine, senzaţie de saţietate în timpul sau imediat după mese, flatulenţă, eructaţii.

***Manifestările digestive*** domină tabloul clinic a gastritelor.

*Durerea abdominală* la copii mici se localizează în regiunea periombilicală, iar la copiii mai mari în epigastru. Poate fi cu caracter de pusciu dureros în timpul mesei sau după ea, uneori cu caracter de crampe epigastrice.

*Greţurile (nausea)* sunt postprandiale şi în gastritele cronice nu este obligatorie asocierea lor cu vărsăturile, care sunt specifice gastritelor acute.

*Vărsăturile* apar mai frecvent după mese, evacuarea conţinutului stomacal ameliorează durerile.

***Manifestările extradigestive*** sunt variabile în dependenţă de tipul gastritei:

- *gastrita Menetrier* se asociază edeme şi ascită;
- *gastrita alergică* – diaree, manifestări alergice (urticarie, bronşită spastică, astm), edem angioneurotic;
- *gastrita flegmonoasă* apare o stare toxică, cu abdomen acut, febră, frisoane, vărsături ce conţin mase purulente;
- *în afectările chimice ale mucoasei gastrice* se atestă sialoree şi ulceraţii bucofaringiene.

Un număr mare de copii fac gastrite oligosimptomatice cu semene izolate sau chiar asimptomatice.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** relevă anemie în gastritele acute eroziv-hemoragice, leucocitoză cu deviere spre stînga în gastrita acută flegmonoasă, iar în formele speciale creşteri ale VSH, eozinofilie. Tot în gastrita eozinofilică prezintă valoare şi testele imunologice, prin avansarea semnificativă a Ig E.

***Examinarea maselor fecale la sînge ocult*** apreciază prezenţa hemoragierii ascunse.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare (*Ascaride IgG, Toxocara IgG , Giardia Lamblia Ig A, M, G*).

***Examenul endoscopic*** evidenţiază descrierea pliurilor, prezenţa şi gradul edemului, culoarea mucoasei, localizarea schimbărilor, dimensiunile şi caracterul lor, desenul vascular, depunerile de mucus, prezenţa refluării conţinutului duodenal în stomac (vezi tabelele 1, 2).

***Examenul histologic*** remarcă inflamaţia acută sau cronică, activitatea inflamatorie, atrofia, metaplazia intestinală şi prezenţa H.pylori (vezi tabelul 3). Formele speciale de gastrită, sub aspect histologic sunt non-gradabile şi se definesc prin leziuni histologice caracteristice (granulom, infiltrate eozinofilic, etc.)

***Examenul ecografic*** este o metodă paliativă, determinînd pereţii stomacului îngroşaţi (mai mult de 5 mm), pierderea diferencierii între straturile peretelui gastric, dar totodată şi hipersecreţia stomacului şi schimbarea funcţiei evacuatorii.

***Examenul radiologic*** pune în evidenţă modificările de tonus motor sau prezenţa malformaţiilor (stomacul în cascadă), care pot fi asociate gastritelor. Sensibilitatea şi specificitatea unui examen radiologic pentru stabilirea diagnosticului de gastrită se limitează la 14% şi respectiv 40-50%.

**Tabelul 1.**

*Tabloul endoscopic, în funcție de tipurile de gastrită*

| PARAMETRI / TIPUL | GASTRITA ACUTĂ | GASTRITA CRONICĂ ATROFICĂ | GASTRITA CRONICĂ LIMFOCITARĂ | GASTRITA CRONICĂ GRANULOMATOASĂ | GASTRITA CRONICĂ EOZINOFILICĂ |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Mucoasa*** | - pierderea luciului<br>- friabilă | - aplatisată<br>- palidă<br>- laxă<br>- friabilă | - aspect variolioform | - aspect nodular (granuloame) | - congestionată |
| ***Desen vascular*** | - dispare | - bine definit | - dispare | - dispare | - dispare |
| ***Eritem*** | - parcele eritematoase de 2-3mm;<br>- dispuse difuz | - puțin caracteristic | - puțin caracteristic | - puțin caracteristic | - moderat<br>- difuz |
| ***Pliurile gastrice*** | - îngroșate | - reduse<br>- absente | - extinse | - îngroșate | - îngroșate |
| ***Ulcerații*** | - uneori | - absente | - caracter protruziv,<br>- se ridică deasupra mucoasei cu 3-4mm | - multiple<br>- liniare<br>- aftoase | - uneori |
| ***Hemoragii*** | - uneori | - absente | - uneori | - uneori | - uneori |
| ***Complicații*** | - ulcer<br>- perforație<br>- fibroze<br>- stricturi | - anemie Biermer<br>- ulcer<br>- adenocarcinom<br>- polip gastric | - limfom MALT<br>- carcinom gastric | - stenoză antrală<br>- stricturi duodenale | - malabsobție |

**Tabelul 2.**

*Clasificarea endoscopică după Sistemul Sydney actualizat, Houston, 1994*

| TIPUL GASTRITEI | CRITERII ENDOSCOPICE |
|---|---|
| ***Gastrita exudativ-eritematoasă*** | - mucoasa fără luciu, friabilă<br>- parcele eritematoase de 2-3mm, dispuse difuz<br>- granulație fină și exudat punctiform |
| ***Gastrita maculo-erozivă*** | - ulcerați de diferite forme, cu 1-4 mm, elementele mari sunt înconjurate de un lizeru roșu<br>- depuneri fibrinoase alb-cenușii |
| ***Gastrita papulo-erozivă*** | - ulcerații dimensiuni variabile, ridicate de-asupra mucoasei cu 3-4 mm (protruzive), aspect variolioform |
| ***Gastrita atrofică*** | - mucoasa aplatisată, palidă, laxă, friabilă<br>- leziuni gastrice, inițial, unice distribuite focal, ulterior multiple |
| ***Gastrita hemoragică*** | - mucoasa sîngerează, cu echimoze (hemoragii subepiteliale) |
| ***Gastrita cu pliuri hipertrofice*** | - pliurile gastrice hipertrofice (h > 1cm)<br>- nu se aplatizează la insuflarea cu aer |

**Tabelul 3.**

*Gradarea modificărilor histologice conform Sistemului Sydney (Houston, 1994)*

| CARACTERISTICI HISTOLOGICE | DEFINIŢII | | GRADARE |
|---|---|---|---|
| | *localizare* | *modificari* | |
| ***Inflamaţie acută*** | *lamina propria* | predominarea neutrofilelor faţă de limfoplasmocite | În funcţie de densitatea celulară:<br>• *uşoară*<br>• *moderată*<br>• *severă* |
| ***Inflamaţie cronică*** | *lamina propria* | cresc numărul de limfoplasmocite | În funcţie de densitatea celulară:<br>• *uşoară*<br>• *moderată*<br>• *severă* |
| ***Activitatea procesului*** | *lamina propria* | inflamaţie cronică, infiltrate polimorfonuclear | *Uşoară:*<br>< 1/3 din cripte şi epiteliu de suprafaţă<br>*Moderată* – 1/3-2/3<br>*Severă* – > 2/3 |
| ***Atrofie*** | glandele specializate din antrul/corpul gastric | reducerea sau disparaitia | • *uşoară*<br>• *moderată*<br>• *severă* |
| ***Metaplazie intestinală*** | epiteliui foveolar sau de suprafaţă | toate tipurile de metaplazie intestinală | *Uşoară* – <1/3 din mucoasă<br>*Moderată* – 1/3 - 2/3<br>*Severă* – > 2/3 |
| ***Helicobacter pylori*** | epiteliul de suprafaţă | densitatea HP | *Colonizare uşoară*:<br>HP<1/3 suprafaţă<br>*Intermediară* – 1/3-2/3 suprafaţă<br>*Colonizare severă*:<br>clustere mari/strat continuu, HP > 2/3 suprafaţă. |

# Gastritele acute

## Gastrita erozivă şi/sau hemoragică

**Definiţie.** ***Gastritele acute erozive şi/sau hemoragice*** sunt eroziuni superficiale ale mucoasei gastrice, fără afectarea stratului muscular.

**Etiologie.** Cauzele gastritelor acute eroziv/hemoragice sunt exogene şi endogene.

***Cauzele exogene*** constituie substanţele caustice ingerate de către copii mai mici din curiozitate, iar de adolescenţi cu scop suicidal (soda caustică, etc.), medicamente (antiinflamatoarele nesteroidiene, antibioticele (penicline, cloramfenicol, cefalosporine, doxiciclina, etc.), glucocorticosteroizii, citostatice, preparatele de fier, medicamentele chimioterapice, cum ar fi mitomicina C, 5-fluoro-2-deoxiuridină şi floxuridine), traumatismul local prin prezenţa corpilor străini, sonda naso-gastrică, arsurile extinse, stările psihoemoţionale, alcoolul la adolescenţi, în 20 % cazuri.

***Cauzele endogene*** pot fi: hipoxia din perioada neonatală, acţiunea viruşilor (*Herpes simplex, virusul rujeolic, virusul varicelei* etc), maladiile autoimmune, endocrine, alergice.

**Patogeneza.** Acţiunea factorilor etiologici poate fi directă, prin implicarea

factorilor exogeni şi indirectă prin diminuarea factorilor protectori ai mucoasei gastrice sau prin scăderea fluxului sangvin la acest nivel. AINS, prin acţiune directă lezează membranele lizosomale, eliberînd enzime lipo- şi proteolitice, care erodează epiteliul gastric şi duce la retrosorbţia ionilor de $H^+$, iar prin mecanism indirect micşorează sinteza de prostaglandine, în special $PGE_1$, $PGE_2$ şi scad fluxul sagvin spre mucoasă, producerea de mucus şi bicarbonaţi, sporind aciditatea gastrică. Riscul producerii gastritei erozive iniţiază de la o singură doză, chiar în primele 72 ore (aspirina) de la administrarea AINS.

**Morfopatologie**. *Macroscopic*, mucoasa gastrică este hiperemiată pronunţat, lucioasă, edematiată, cu pliuri turgescente, sunt prezente peteşii, hemoragii difuze sau eroziuni, ulceraţii superficiale. În gastrita acută erozivă, de origine caustică, leziunile gastrice pot fi superficiale sau profunde, cu tendinţă de perforaţie.

*Microscopic*, lipseşte epiteliul de suprafaţă şi cel ce tapetează baza criptelor, care sunt hiperemiate şi hemoragiază. Eroziile formate sunt înconjurate de un infiltrat inflamator din limfocite şi polinucleare, iar capilarele sunt dilatate cu elemtente de stază. La examinarea histochimică în epiteliocite este scăzută funcţia de sinteză şi proliferare, la fel cantitatea de ARN.

**Manifestările clinice.** Sunt variabile şi doar în 50 % cazuri sunt prezentate de dureri acute în epigastru, greţuri, vărsături uneori cu zaţ de cafea (hematemeză), însă frecvent hemoragia este ocultă, fără manifestări clinice, uneori, în special la adolescenţi, se asociază labilitate emoţională.

Gastrita nou-născutului debutează prin hematemeză, vome repetate uneori cianoză, bradicardie, nelinişte, în primele 3 zile de viaţă.

În cazul gastritelor eroziv/hemoragice, de origine infecţioasă, atît virală cît şi bacteriană manifestările clinice pot preceda sau evoluează concomitent cu simptomatologia patologiei de bază.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** apreciază anemie de diferit grad.

***Examinarea maselor fecale la sînge ocult*** determină prezenţa hemoragiilor ascunse.

***Testele imunologice*** completează diagnosticul gastritelor eroziv/hemoragice de cele de origine virală.

***Examenul endoscopic*** evidenţiază un tablou polimorf, în dependenţă de timpul examinării. În timpul hemoragierii mucoasa este pronunţat edematoasă şi hemoragiază, în timpul spălării cu şuviţa de apă rămîne curată, apoi iarăşi se acoperă cu sînge. După stoparea puseului hemoragic pe alocuri pot fi desemnate insulţe de hemoragieri intramusculare şi suprafeţe erodate care au constituit cauza hemoragierii, mucoasa gastrică în aceste locuri rămîne edemată, hiperemiată şi acoperită din abundenţă cu mucus. Cînd suprafeţele erodate sunt puţine la număr (1-3) este vorba de o gastrită eroziv/hemoragică localizată, iar cînd peteşiile hemoragice punctiforme sunt multiple vorbim despre o afectare difuză.

Defectele erozive cauzate de stările psihoemoţionale pot fi diagnosticate paraclinic numai în primele 6-7 zile.

***Examenul radiologic*** este o metodă suplimentară, utilizată în cazul contraindicaţiilor sau refuzului pentru examenul endoscopic, remarcînd defectele erozive, cu excepţia celor cauzate de stările psihoemoţionale. În practica pediatrică metoda dată are o implimentare minimă.

**Conduita terapeutică.** *Gastrita erozivă* prevede administrarea antisecretorilor *per os* sau *i/v* ($RH_2$ sau IPP) şi antiacide (7-14 zile).

*În gastrita acută indusă de stres* se asigură confortul psihologic al copilului (consultul la psihoneurolog), RH2 sau IPP şi antiacide (7-14 zile).

*Gastrita cu AINS* presupune sistarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, administrare de prostaglandine (*Mizoprostol*, 4 săptămîni) sau IPP şi antiacide.

În gastrita acută, complicată cu hemoragie necesită administrarea sîngelui izogrup, soluţiilor perfuzabile (albumină, plasmă) şi intervenţie de hemostază endoscopică (rareori chirurgicală),

**Evoluţia** gastritelor acute depinde de etiologia acestora. Cea mai nefavorabilă evoluţie o deţine gastrtita eroziv/hemoragică

caustică, datorită fibrozei stenozante, cu o perioadă de recuperare îndelungată. În gastrita acută indusă de stres leziunile mucosale cedează la evitarea stărilor psihoemoționale, iar gastrita medicamentoasă se vindecă după sistarea medicamentului.

**Complicația** cea mai frecventă în gastrita acută erozivă/hemoragică este anemia fierodeficitară, fenomen subordonat hemoragiei. Alte complicații mai puțin frecvente sunt perforarea gastrică (gastrita eroziv/hemoragică caustică) cu dezvoltarea peritonitei acute, ce obligă intervenție chirurgicală urgentă.

**Pronosticul** aste variabil în raport cu cauza etiologică ce-a indus lezarea mucoasei gastrice.

## Gastrita acută cu Helicobacter pylori

**Definiție.** ***Gastrita acută cu H. pylori*** este inflamația acută a mucoasei gastrice cauzată de bacteria *Helicobacter Pylori*.

**Epidemiologie** *vezi „Infecția cu Helicobacter Pylori"*.

**Morfopatologie.** *Macroscopic*, mucoasa gastrică este hiperemiată pronunțat, lucioasă, edematiată, cu pliuri turgescente, sunt prezente peteșii, hemoragii difuze sau eroziuni, ulcerații superficiale.

*Microscopic* lipsește epiteliul de suprafață și cel ce tapetează baza criptelor, care sunt hiperemiate. Eroziile formate sunt înconjurate de un infiltrat inflamator limfoplasmocitar.

**Manifestările clinice** sunt prezentate de dureri acute epigastrice, pronunțate, greață 46,1%, vome 38,1%, scădere în greutate 3,8%, hematemeză 3,8% . Simptomatologia poate să diminueze sau chiar să dispară în aproximativ o săptămînă, datorită eliminării microorganismului.

**Diagnosticul.** Pe lîngă examenul endoscopic clasic, actual testele serologice devin tot mai utilizate atît în screening-ul gastritei acute cu H. pylori, cît și pentru controlul eradicării acesteia.

**Tratamentul** se efectuează cu una din schemele de eradicare a *H. pylori* (vezi *„Infecția cu Helicobacter Pylori"*).

**Evoluția.** Gastrita acută cu *H. pylori* poate evolua printr-o vindecare spontană, prin eliminarea microorganismului sau poate avansa către o gastrită cronică cu *H. pylori*.

## Gastrita acută flegmonoasă

**Definiție.** ***Gastrita acută flegmonoasă*** este inflamația purulentă a mucoasei (submucoasei) gastrice.

**Epidemiologie.** Gastrita acută flegmonoasă este excepțională la copii.

**Etiologie.** Apare frecvent la copiii cu septicemii, la copiii imunodeprimați. Germenii incriminați sunt Streptococul alfa-hemolitic, pneumococii, stafilococii, *E.coli*, *Proteus vulgaris*, *Clostridium perfringens*.

**Patogeneza.** În cazul diseminării generalizate a germenilor patogeni sau acțiunea directă, prin deglutiția acestora, are loc colonizarea și lezarea mucoasei gastrice, prin flegmon sau abces.

**Morfopatologie.** *Macroscopic* sunt două forme: difuză (flegmon) și locală (abcesul), mucoasa este hiperemiată, edematiată. *Microscopic*, mucoasa intestinală în totalitate este infiltrată polimorfonuclear.

**Manifestările clinice** sunt de tipul abdomenului acut peritonitic, copiii au o stare toxico-septică cu dureri epigastrice, care ulterior se răspîndesc pe întreg abdomenul, grețuri, vărsături cu conținut purulent și/sau hematemezic, febră.

**Diagnosticul.** Rezultatele examinărilor paraclinice sunt în dependență de maladia de bază.

***Examenul endoscopic*** denotă un stomac dilatat, cu pereții îngroșați, infiltrați cu puroi, iar vasele sangvine sunt trombozate.

***Examenul radiologic cu bariu*** redă o imagine lacunară fără limite clare în formele abcedante și pneumatoza intraperitoneală, în formele emfizematoase.

***Hemoleucograma*** invocă leucocitoză cu neutrofile, VSH accelerat.

**Tratamentul** de elecție este antibioticoterapia, pe baza antibioticogramei și reechilibrarea hidroelectrolitică. Tratamentul chirirugical cu drenaj este necesar în formele difuze și rezecția segmentului afectat în formele localizate.

**Evoluția și complicațiile.** Maladia are o evoluție gravă, care se complică cu hemoragie digestivă superioară, peritonită după perforație stomacală, septicemie.

**Pronosticul** este în funcție de patologia de bază.

# Gastritele cronice

## Gastrita cronică cu Helicobacter pyilori

**Definiție.** ***Gastrita cronică cu Helicobacter Pylori*** este inflamația cronică mucoasei gastrice cauzată de persistența bacteriei *Helicobacter Pylori.*

**Epidemiologie** *vezi „Infecția cu Helicobacter Pylori".*

**Etiologie**. Unicul agent etiologic în gastrita cronică cu *H. pylori* este germenul *H. Pylori.* Bacil Gram negativ, spiralat, flagelat, microaerofilic, cu o lungime de 3 micrometri și diametrul ~ 0,5 microni, producător de uree, cu habitat natural în mucoasa gastrică (vezi *„Infecția cu Helicobacter Pylori"*).

**Patogeneza.** *H. pylori* colonizează mucoasa gastrică și se atașează de celulele epiteliale prin adeziune, protejîndu-l de peristaltismul gastric. Răspunsul primar la infectare se formează prin producerea enzimelor (uree, protease, lipase, catalază, fofolipaza A) ce afectează integritatea mucoasei gastrice. Sinteza toxinelor implică efectul citotoxic al tulpinilor virulente de *H. pylori*, iar factorii chemotactici inițiază procese inflamatorii, reacții imune de tip umoral și celular, cu persistența bacteriei și cronicizarea leziunilor gastrice.

**Manifestările clinice**. Gastrita cronică cu *H. pylori* poate evolua asimptomatic (70 %), iar semnele clinice sugestive sunt durerile abdominale recurente localizate mai frecvent în epigastru, grețuri, vome, eructații.

**Diagnosticul** este bazat pe investigații invazive și neinvazive (vezi *„Infecția cu Helicobacter Pylori"*).

**Tratamentul.** Eradicarea *H. pylori* prevede administrarea timp de 7 zile a uneia din schemele terapeutice recomandate de Grupul European pentru studiul *H. pylori (EHPSG) – Consensul European Maastricht IV (2010)* privind indicațiile și regimurile de tratament în infecția cu *H. pylori (vezi „Infecția cu Helicobacter Pylori").*

**Evoluția și complicațiile.** Gastrita cronică cu *H. pylori* poate evolua progresiv cu gastrita atrofică, metaplazie, adenocarcinom și limfom gastric.

## Gastrita atrofică și gastrita autoimună

**Definiție.** *Gastrita cronică atrofică* este inflamația cronică a mucoasei stomacale, prin metaplazie intestinală, pilorică și țesut fibros.

*Gastrita cronică autoimună* este inflamația cronică cu metaplazia mucoasei stomacale și formarea autoanticorpilor anti-celule parietale.

**Epidemiologie.** Date statistice referitor la gastrita atrofică nu sunt redate în literatură, însă ea poate fi apreciată conform celor două cauze esențiale: infectarea cu *H. pylori* (vezi *„Infecția cu Helicobacter Pylori"*) și gastrita autoimună.

Se consideră că gastrita atrofică se dezvoltă la copiii infectați cu *H. pylori* ce locuiesc în țări cu o pondere avansată a cancerului gastric.

Gastrita cronică autoimună este foarte rară, fiind estimată după prevalența anemiei pernicioase, care constituie cca 127 cazuri la 100.000 populație.

*Gastrita cronică autoimună* și *gastrita cronică atrofică* sunt maladii întîlnite mai frecvent în Europa de Nord și mai rar în Europa de Sud, Asia.

**Etiologie.** Atrofia mucoasei gastrice este punctul final al inflamației cronice, asociată cu infectarea cu *H. pylori* și gastrita autoimună.

**Patogeneza.** Gastrita autoimună este asociată cu prezența anticorpilor anti-celule parietale și anti-factor intrinsec, ce determină diminuarea biodisponibilitatii cobalaminei cu inducerea finală a anemiei pernicioase. Autoanticorpii sunt orientați contra factorului intrinsec, citoplasmei celulelor gastrice și antigenelor membranare. Anticorpii anti-factor intrinsec inhibă fixarea vitaminei $B_{12}$ radiomarcate, în sucul gastric. Vitamina $B_{12}$, în mediul acid al sucului gastric, se eliberează din legăturile sale cu proteinele și se leagă cu transcobalamina. Dacă secreția acidă este inhibată de inactivitatea $H^+K^+$-ATP-azei, cantitatea de vitamină $B_{12}$ disponibilă pentru a se lega cu factorul intrinsec diminuă mult, iar situsul de legare cu transcobalamina este blocat de autoanticorpi. Rezultatul este malabsorbția vitaminei $B_{12}$. Gastrita autoimună progresează pînă la scăderea marcată a vitaminei $B_{12}$, determinînd deficiența metabolismului neuronal, inițiat de demielinizare, urmat de degenerarea axonală și distrugerea neuronală a nervilor periferici, coarnelor posterioare și laterale ale măduvei spinării, și cerebelul.

**Morfopatologie.** Gastrita cu *H. pylori* este multifocală, cu afectarea mucoasei antrale, corporale și fundice, pe cînd gastrita autoimună domină regiunea fundică și corporală, dar se remarcă și prin atrofia difuză a celulelor parietale.

*Macroscopic*, gastrita atrofică se remarcă printr-o mucoasă cu pliuri subțiri și mici, iar în unele cazuri chiar absente. Suprafața mucoasei este netedă, lucioasă, cu distincția rețelei vasculare (vezi figura 1).

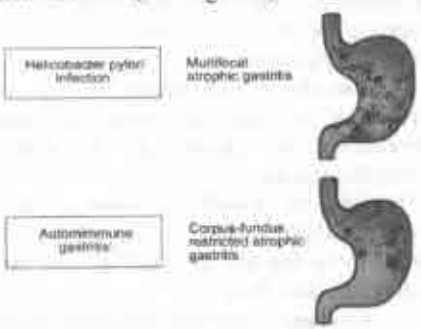



**fig. 1.** *Răspîndirea atrofiei, în funcție de etiologie.*

*Examenul microscopic* este în dependență de evoluția patologiei.

Inițial, are loc infiltrarea difuză multifocală a *laminei proprii* cu celule mononucleare și eozinofile, infiltrație glandulară cu celule T și distrugerea ulterioară (vezi figura 2).

În perioada de evoluție, crește inflamația limfocitară, atrofia glandelor gastrice și metaplazia focală intestinală. Faza terminală se caracterizează prin implicarea difuză a corpului și a fundului gastric, asociată cu metaplazie intestinală, particularitate esențială a atrofiei gastrice, ce poate fi de două tipuri: metaplazie pilorică și metaplazie intestinală (vezi figura 3).



**fig. 2.** ***Gastrită atrofică.*** *Gastrită cronică activă cu H. pylori pozitiv (Genta stain, 20X).*



**fig. 3.** ***Gastrită atrofică.*** *Metaplazia intestinală a mucoasei gastrice (Genta stain, 20X) determinată de ascocierea cu HP, cît și cu gastrita autoimună.*

**Manifestările clinice** sunt similare gastritei cronice, doar că gastrita autoimună se asociază cu particularităţile clinice ale anemiei pernicioase.

Persistenţa activă a bacteriei H. pylori în gastrita cronică, este asimptomatică sau se evidenţiază prin dureri epigastrice, şi mai rar, prin greaţă, vărsături, anorexie, scădere în greutate.

***Gastrita atrofică autoimună*** se remarcă prin debut insidios şi evoluţie progredientă. Deficitul de cobalamină afecteaza multisistemic: hematologic, gastrointestinal, neurologic şi sistemic.

***Manifestările hematologice:*** criteriu spe-cific este anemia megaloblastică, rareori poate fi purpura trombocitopenică. Anemia este exteriorizată prin slăbiciune generală, stare de confuzie, vertij, palpitaţii.

***Manifestările gastrointestinale:*** anorexie, cu pierdere în greutate, uneori diaree asociată sindromului de malabsorbţie.

***Manifestările neurologice*** includ parestezііle în extremităţi, slăbiciune şi ataxie, tulburări sfincteriene. Tulburările mentale variază de la iritabilitate uşoară pînă la psihoză sau demenţă severă.

Gastrita atrofică se poate asocia cu patologii autoimune: boala Crohn, colita ulceroasă, boala celiacă, tiroidita Hashimoto, colagenoze.

**Diagnosticul**. ***Examenul endoscopic*** este esenţial pentru prelevarea probelor de biopsie (cel puţin 2 probe din antrum, 2 din corpus şi 1 de la nivelul incizurei, în flacoane separate). La copii, comparativ cu maturii, semnele distinctive ale gastritei atrofice nu sunt bine exprimate. Paliditatea mucoasei este relativă, de la caz la caz, iar denivilarea reliefului gastric şi atrofia mucoasei sunt moderate, mucoasa este păstoasă, laxă, friabilă, adesea cu aspect pestriţ, mozaic, iar uneori hiperemia punctată crează impresia unor erupţii scarlatiniforme. Particularităţi atrofice sunt dispariţia glandelor stomacale, pseudohipertrofia reactivă a celulelor parietale prezentă de regulă în antrum şi însoţită de hipo- sau aclorhidrie şi hipergastrinemie.

***Examenul histologic*** relevă infiltrare densă a *laminei propria* cu mononucleare, în funcţie de evoluţia atrofiei.

Diagnosticul poate fi confirmat de prezenţa autoanticorpilor anti-celule parietale gastrice dirijată împotriva subunităţiia $H^+$ - $K^+$- ATP-aza gastrică, la majoritatea pacienţilor şi în 50 % cazuri pot fi evaluaţi anticorpii anti-factor intrinsec.

Malabsorbţia vitaminei B12 este determinată prin testul Shilling.

Albuminemia şi fracţiile au valoare în gastritele hipertrofice cînd arată hipoproteinemie.

Fierul seric şi feritina pot fi reduse în cazul gastritelor atrofice, autoimune sau cele cu afectarea fornixului gastric.

**Tratamentul** prevede administrarea una din schemele de eradicare a infecţiei cu *H. pylori* şi glucocorticosteroizi (Prednisolon 1-2 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize, durata tratamentului este în funcţie de răspunsul la examenul endoscopic).

**Evoluţie.** Gastrita atrofică este o boală progresivă, pierderea glandelor gastrice şi înlocuirea cu focare de metaplazie intestinală şi pilorică este în raport direct cu înaintarea în vîrstă.

**Complicaţiile.** Gastrita atrofică multifocală cu *H. pylori* este asociată cu un risc crescut de a dezvolta ulcer gastric. Gastrită atrofică a corpului stomacal caracteristică pacienţiilor cu gastrită autoimună este asociată cu un risc crescut de anemie pernicioasă. Pacienţii cu anemie pernicioasă au risc crescut de a dezvolta polipi gastrici şi de 2,9 ori creşte riscul cancerului gastric. Adenocarcinomul gastric este o complicaţie comună ambelor forme.

**Pronosticul** este variabil, în funcţie de gradul de metaplaziere şi dezvoltarea complicaţiilor.

## Gastropatiile

***Gastropatie*** este afectarea mucoasei stomacului, fără hiperplazie şi substrat inflamator.

### Gastropatia de reflux

**Etiopatogenie.** Dereglările de motilitate gastrică induc refluxul biliar, care prin intermediul lizolecitinei, acizilor biliari şi

enzimelor gastrice produc afectarea mucoasei stomacului.

**Manifestările clinice** sunt similare celorlalte gastrite, dar cu predominarea vărsăturilor de bilă.

**Diagnosticul**. *Examenul endoscopic* indică concentrația crescută a acizilor biliari în stomac.

**Tratamentul.** *Gastropatia de reflux* se tratează cu antisecretorii *per os* (RH2 sau IPP) și antiacide (7-14 zile).

## Gastropatia indusă de antiinflamatorii nesteroidiene

**Etiopatogenie.** Se dezvoltă la pacienții ce administrează AINS și este considerată ca o leziune adaptivă a mucoasei stomacului la aceste preparate medicamentoase.

**Manifestările clinice** sunt variabile, în funcție de dozajul, durata tratamentului cu AINS, însă, în majoritatea cazurilor, tabloul clinic este dominat de dureri abdominale epigastrice de diversă intensitate.

**Diagnosticul**. ***Examenul endoscopic*** denotă un aspect de „gastrită eritematoasă-exudativă".

***Examenul histologic*** remarcă hiperplazia, fără infiltrat inflamator, uneori pot fi prezente eroziuni epiteliale, dar fără hemoragieri.

**Tratamentul** presupune sistarea antiinflamatoarelor nesteroidiene, administrare de prostaglandine (*Mizoprostol*) sau IPP/RH2 și antiacide (7-14 zile).

# Formele speciale de gastrită cronică

## Gastrita limfocitară

**Epidemiologie**. Gastrita cronică limfocitară constituie circa 1,4% din toate gastritele cronice și afectează fetele și băieți în rate similare.

**Etiopatogeneza.** Pînă la moment, etiologia gastritei cronice limfocitare nu este precizată, însă se consideră că în 33% cazuri este asociată cu boala celiacă. Alți autori sugerează o posibilă reacție atipică la infecția cu *H. pylori* sau la diverse antigene alimentare. Patologiile asociate sunt gastrită cronică cu *H. pylori* (19%), boala Crohn, infecția cu HIV, limfoame, carcinomul esofagian.

Numărul de limfocite intraepiteliale este de 10 ori mai mare în gastrita limfocitară (peste 25/100 de celule epiteliale) decît în gastrita cronică cu *H. pylori*. Majoritatea limfocitelor sunt T supresoare, CD8+ și CD3+.

**Manifestările clinice**. Nu există simptomatologie clinică sugestivă pentru gastrita cronică limfocitară, clinica fiind comună și altor gastrite cronice.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic***, în 90% din cazuri, denotă o imagine de gastrită varioliformă, cu desen vascular șters, cu pliuri groase, nodulare și eroziuni, situate la nivelul corpului gastric, mai rar antral. Prelevarea materialului bioptic este recomandat din corpul gastric.

***Examenul histologic*** remarcă *lamina propria* infiltrată de un numar major de limfocite T.

**Tratamentul**. Eradicarea *H.pylori* nu induce normalizarea histologică. Tratament specific nu există, iar administrarea IPP/RH2, a glucocorticosteroizilor aduc doar o ameliorare simptomatică, rareori și histologică, vezi tratamentul gastritei atrofice.

## Gastrita cronică granulomatoasă

**Epidemiologie.** Gastrita cronică granulomatoasă este o afecțiune excepțională, avînd o pondere de 0,27% din totalul gastritelor cornice.

**Etiologia** gastritei cronice granulomatoase poate fi asociată cu afecțiuni neinfecțioase (boala Crohn, granulomatoza Wegener și alte vasculite) și infecțioase (tuberculoza, histopla-smoza, boala Whipple).

**Manifestările clinice** sunt variabile în raport cu factorul etiologic. În boala Crohn simptomele pot fi reprezentate de saţietate precoce, greață, vomă, în asociere cu retard ponderal, dureri abdominale recurente și diaree.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** vizualizează imagini variabile, fiind descrise:

gastrita maculo-erozivă, gastrita cu pliuri hipertrofice sau gastrita eritemo-exudativă, cu localizare preponderent în antrum.

***Examenul histologic*** pune în evidenţă granulomul alcătuit din celule epitelioide, celule gigante polinucleate şi limfocite.

**Tratamentul** constă în terapia patologiei de bază, iar chirurgical este indicat la prezenţa complicaţiilor.

**Complicaţiile** sunt în funcţie de maladia de bază şi includ: retard ponderal, fistule şi stenoze antrale, anemie.

**Evoluţia** este variabilă în raport cu cauza etiologică.

## Gastrita eozinofilică

***Gastrita eozinofilică*** este inflamaţia mucoasei stomacale, cu predominarea infiltratului eozinofilic.

**Epidemiologie.** Gastrita eozinofilică este rar întîlnită, de la prima descriere, făcută în 1937 de către Kaijser, pînă în 1993, au fost raportate în literatură numai 250 cazuri.

**Etiopatogeneza** nu este stabilită, se presupune ipoteza alergică.

**Manifestările clinice** sunt diverse, însă simptomatologia caracteristică este durere abdominală, diaree, vomă, greaţă.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** evidenţiază o gastrită cu pliuri hipertrofice sau gastrita.

***Examenul histologic*** denotă un infiltrat eozinofilic pronunţat în toate straturile peretului gastric.

***Hemoleucograma*** apreciază eozinofilie în 20-90 % cazuri.

***Testele serologice:*** Ig E şi CIC sunt specifici pentru gastrita eozinofilică.

**Tratamentul.** Glucocorticosteroizii pot determina un răspuns favorabil, iar în formele cu stenozare este indicat tratamentul chirurgical.

**Prednisolon**

*Forma de livrare:*

– comprimate 5 mg.

*Doza:*

- 1-2 mg/kg/zi, *per os*, 3 prize.

**Cetirizina**

*Forma de livrare:*

– picături buvabile 10mg/ml - 20ml;

– comprimate filmate secabile 10 mg.

*Doza:*

- copii 2-6 ani – 5mg/zi (5 picături);
- copii > 6 ani – 10mg/zi (10 picături).

# Ulcerul gastric şi/sau duodenal

**Definiţie**

***Ulcerul gastric şi/sau duodenal*** este leziunea mucoasei gastrice şi/sau duodenale cu afectarea stratului muscular.

**Epidemiologie**

Prevalenţa generală a ulcerului gastroduodenal este 6-14% din populaţia mondială. Incidenţa anuală a ulcerului este estimată la 5 cazuri/anual la 100 000 copii, iar rata spitalizării este 1 caz la 2500 spitalizări în SUA. Se consideră că prevalenţa şi incidenţa ulcerului la copil este de 0,5% pentru ulcerul gastric (UG) şi 1,4-2,2% pentru ulcerul duodenal (UD).

Distribuţia de vîrstă se remarcă printr-o repartizare bimodală: I picul este pînă la 3ani şi II picul între 10-16ani. La sugari şi copilul mic raportul băieţi/fete este similar, iar la adolescenţi predomină băieţi cu *sex ratio* 2-3/1.

**Etiologia** UG şi/sau UD este complexă, indusă de factori ereditari şi dobîndiţi.

***Factorii ereditari***

*Factorul ereditar* este factorul de risc major pentru UG şi UD, copilul cu rude „ulceroase" are un risc pentru boală de 2,5ori mai mare, copilul cu ambii părinţi ulceroşi dezvoltă un risc de 3 ori mai mare. Studii recente au constat prezenţa ulcerului la 52,6% dintre gemenii monozigoţi, faţă de 35,7% la cei dizigoţi. Ulcerul gastric şi duodenal se transmit separat prin mecanism poligenic.

*Apartenenţa HLA.* Ulcerul gastric de 3 ori mai frecvent asociază prezenţa antigenelor HLA $A_3B_7$, $A_3$ $B_{40}$ , $B_{14}$ $B_{15}$, iar UD presupune mai frecvent prezenţa HLA $B_{18}$ $B_{40}$ , $B_{35}$ $B_{40}$ , $A_{10}$ $B_5$ , $A_{10}$ $B_{40}$ .

*Antecedente familiale.* În 23-62% cazuri, la copii cu ulcer duodenal există antecedente familiale, dar în 9,7% nu s-a determinat agregarea familială. Prezenţa ulcerului la rudele de gradul I şi la copiii peste 7 ani este mai frecventă în UD decît în UG.

*Antigenul Lewis* localizat pe suprafaţa epiteliului gastric, face parte dintre antigenele determinante ale grupei 0, şi este considerat receptor pentru H. pylori. Apartenenţa de grup sangvin 0 (I) majorează riscul UD de 2 ori, iar grupul sangvin A (II) au risc pentru localizarea gastrică a ulcerului.

*Hiperaciditatea gastrică* este principalul factor al acidogenezei.

*Creşterea secreţiei de pepsinogen* se găseşte în serul a circa 50% din bolnavi, în UG creşte producţia de pepsinogen-2, iar în UD – pepsinogen-1. Rudele bolnavului au concentraţii sangvine mari de pepsinogen, chiar dacă nu prezintă nici o manifestare clinică caracteristică ulcerului.

*Hipersecreţia de gastrină.* Se consideră că nu există ulcer fără hiperaciditate (*no ulcer no acid*). În ulcerul duodenal producţia de acid clorhidric este de 0,3-0,6mEq/kgc/oră faţă de 0,2-0,3mEq/kgc/oră la copiii sănătoşi. Masa de celule parietale secretante la copilul cu UD este de 1,5-2,5ori mai mare decît la copilul sănătos. La copilul cu UD lipseşte pauza secretorie nocturnă.

*Scăderea producţiei locale de bicarbonat* este unul din principalii factori de protecţie a mucoasei gastrice.

*Componenţa mucusului gastric* se schimbă datorită afectării structurilor proteice componente, care-i scad capacitatea de protecţie.

***Factorii dobîndiţi***

Infecţia cu H. Pylory rămîne un agent principal în etiopatogenia ulcerului atît la copil, cît şi la adulţi (vezi „Infecţia cu Helicobacter pylori").

*Factorul psihoemoţional.* Stările psihoemoţionale acute sunt un element etiologic confirmat, care stimulează secreţia gastrică pentru copilul de orice vîrstă. Se consideră că copiii cu anumite accentuări de caracter prezintă şi concentraţii sangvine mari

de pepsinogen-1 şi o mare capacitate de a secreta acid clorhidric şi pepsină, îndeosebi în cursul stărilor de conflict. Totuşi cuantificarea factorului psihologic este foarte dificilă. Un rol major îl deţine stresul şcolar important, dar şi dispariţia unuia dintre părinţi într-un interval de 12luni anterior apariţiei ulcerului.

Important este că stresul psihoemoţional ar putea fi implicat în alterarea răspunsului imun la H. pylori.

*Factorul medicamentos* modifică structura glicoproteinelor din mucus, facilitînd penetrarea pepsinei şi acidului clorhidric în mucoasa gastrică. Inhibă ciclooxigenaza şi scad sinteza prostaglandinelor cu rol protector.

*Factorul alimentar* rămîne discutat, însă se sugerează implicarea alimentaţiei artificiale precoce, aditivii alimentari (conservanţii), în special la persoanele genetic susceptibile, glucide uşor asimilabile, insuficienţa fibrelor alimentare, utilizarea alimentelor de tip „fast food" > 2ori pe săptămînă.

*Patologii asociate digestive:* anomalii ale duodenului, Boala Crohn, sindromul intestinului scurt, pancreatita cronică, tumori pancreatice secretante (sindromul Zollinger-Ellison), ciroză hepatică şi extradigestive: afecţiuni pulmonare (deficitul de alfa1-antitripsină, fibroza chistică, insuficienţa respiratorie); cardiace (cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială); renale (litiază renală, insuficienţă renală cronică şi transplant renal sau hemodializă cronică); hematologice (policitemia vera, leucemia granulocitară bazofilă); endocrine (hiperparatiroidismul, hipercorticosuprarenalismul); sepsis.

**Patogeneza**

Mecanismele fiziopatologice ale ulcerului sunt complexe, fundamentate pe o etiologie plurifactorială, cu predominarea ipotezei de dezechilibru a factorilor de aparare şi agresiune ai mucoasei stomacale şi/sau duodenale, ce argumentează că UG ar rezulta din scăderea factorilor de apărare, iar UD din creşterea factorilor de agresie. Consecinţele destabilizării raportului „protecţie – agresie" sunt: scăderea diferenţei de potenţial a mucoasei, alterarea stratului de mucus, retrodifuziunea protonilor, deprimarea sintezei de prostaglandine, excesul de mediatori ai inflamaţiei, inducerea unui stres oxidativ, tulburarile circulatori intramucosale precum şi fenomenele de necroză, reepitelizare şi regenerare.

**Factorii de protecţie** ai mucoasei gastroduodenale reprezintă un complex de procese fizico-chimice ce reunesc „conceptia barierei mucoasei" la care participă trei verigi (vezi tabelul 1).

*Prima linie de apărare* este reprezentată de stratul de mucus ce acoperă epiteliul gastric/duodenal; *a doua linie* este denumită „protecţia activă" şi se compune din epiteliocite gastrice/enterocite şi celulele în colbe producătoare de mucus şi bicarbonat şi *a treia linie* se prezintă prin sistemul microcircualar din *lamina propria* a stomacului şi duodenului.

***Prima linie de apărare***
***(secreţia muco-carbonică, veriga neactivă)***

*Mucusul* reprezintă grupul de glicoproteine, ce acoperă stratul epitelial şi este responsabil de protecţia fizică şi neutralizarea chimică a ionilor de hidrogen ($H^+$) din sucul stomacal. Mucina gastrică este constituită din apă în proporţie de 95% şi glicoproteine 5%.

Mucina tapetează 98% din mucoasa gastroduodenală (neprotejate rămînînd doar fosetele glandelor stomacale) şi comparativ cu stratul de celule active are o grosime de 10-20ori mai mare. În lumenul gastroduoenal mucusul este secretat prin exocitoză la cuplarea substanţelor paracrine (prostaglandinele, VIP-inhibitorul vasoactiv al pepsinei, secretina) cu receptorii respectivi din membrana bazală a celulelor secretante, proces reglat de mediatorii intracelulari secundari (AMPc, fosfatdil inozitolul şi $Ca^{2+}$) activaţi la rîndul lor de neurotransmiţătorii endogeni (neurotenzina şi acetilcolina).

Mucina gastrică este sub două forme: *stratul de mucus aderent*, ce contactează intim cu mucoasa gastroduodenală şi *stratul de mucus solubil*, care vehiculă cu fluidul intraluminal şi poate fi înlăturat uşor.

Stratul de mucus aderent păstrează gradientul de pH, dintre pH-ul acid (~2) intraluminal şi pH-ul alcalin (~7) de la nivelul mucoasei, asigurat de secreţia bicarbonatului epitelial.

Astfel, proprietatea de protecţie a mucusului gastroduodenal este asigurată de: preîntîmpinarea difuziei anionilor de $H^+$ în lumenul gastroduodenal cu concentrarea şi reţinerea acestora în mucusul de la suprafaţa celulelor parietale; prevenirea contactului celulelor epiteliale cu pepsina şi lipaza gastrică; fereşte mucoasa gastrică de contactul cu alimentele dure „învelind" cu mucus particulele alimentare prospăt ingerate; neutralizează parţial ionii de $H^+$ prin intermediul glicoproteinelor şi peptidelor mucoase ce au sarcină electrică negativă; captează bacteriile nimerite în lumenul intestinal.

*Secreţia bicarbonaţilor în stomac.* Secreţia anionilor $HCO_3$ de către celulele superficiale ale epiteliului se realizează prin intermediul metabolismului intracelular, iar excreţia lor în lumenul stomacal de către schimbul activ transcelular al ionilor prin suprafeţele apicale ale membranelor celulare. Carboanhidraza intracelulară transformă $CO_2$ şi $H_2O$ în $HCO_3^-$ şi $H^+$. $NaHCO_3$ nimereşte în celulă din spaţiul intercelular prin fluxul sangvin, suplimentînd acidul bicarbonic cu substanţele tampon. Prin mecanismul $HCO_3$-/Cl în membrana apicală are loc eliberarea $HCO_3^-$ în stratul neactiv al mucusului. Concentraţia intracelulară fiziologică a ionilor de $H^+$, $Na^+$ şi $K^+$ este asigurată de canalele membranei laterobazale ale celulelor epiteliale.

*Secreţia de bicarbonaţi în duoden.* Enterocitele intestinului subţire secretă $HCO_3^-$ în stratul neactiv al mucusului intraluminal după aceleaşi mecanisme ca şi celulele epiteliale ale mucoasei stomacale. Însă spre deosebire de epiteliul stomacal, cel duodenal mai poate secreta bicarbonaţi prin două căi suplimentare: prin conductorii membranei apicale din interiorul celulei în lumenul intestinal şi prin conductorii intercelulari din ţesutul interstiţial în lumenul intestinal. Ultima cale se datorează conexiunilor intercelulare mai puţin dense comparativ cu cele din mucoasa gastrică. În duoden 40% din volumul bicarbnaţilor secretaţi revin căii de conductorii. Aceste multiple procese permit mucoasei duodenale de a secreta de cîteva ori mai mulţi anioni decît mucoasa gastrică. Şi în sfîrşit componenţa anionică a duodenului este suplimentată şi de aportul $HCO_3^-$ din organele digestive învecinate prin secreţia de bilă şi suc pancreatic. Pancreasul şi vezica biliară secretă cîte 60mmoli $HCO_3^-$ fiecare, duodenul primind aproximativ atîţea anioni cîţi cationi nimresc cu chimul alimentar din stomac. Secreţia bicarbonaţilor de către mucoasa duodenală, la contactul direct cu cationii de $H^+$ se mreşte de 3 ori, însă la cei cu ulcere duodenale această reacţie este diminuată. Reglarea secreţiei de bicarbonaţi este realizată de către stimulaea centrală parasimpatică cu acetilcolină eliberată la excitarea vagusului. În afară de aceasta, secreţia gastroduodenală de $HCO_3^-$ este stimulată de eliberarea locală a prostaglan-dinelor, dopaminei şi VIP ca răspuns la stimu-larea primară cu HCl, cel mai puternic stimu-lator fiind pH < 2.

### *A doua linie de apărare*

***(bariera epitelială, stratul activ)*** al protecţiei gastroduodenale reprezintă o barieră mecanică constituită din celulele epiteliale, care tapetează mucoasa stomacului şi duodenului, structurile morfologice responsabile fiind fosfolipidele apicale ale membranelor celulare, care preîntîmpină reîntoarcerea $H^+$ şi legăturile nepenetrabile dintre celulele epiteliale. Astfel de legături intercelulare sunt reprezentate de multiple legături proteice (aproximativ 15 la număr), care unor centuri leagă strîns celulele între ele. Astfel de legături sunt mai multe la număr şi mai tenace în regiunea fundică a stomacului decît în regiunea antrală unde producţia acidă este mai mică. Însă, dacă totuşi acidul clorhidric a pătruns în citoplasmă, celulele epiteliale pot rezista unei aciditâţi uşoare prin intermediul mecanismului de schimb ionic $Na^+/H^+$ cu reîntoarcerea în citoplasmă a $HCO_3$ prin canalele de $Na^+/HCO_3$. Susţinerea unui pH fiziologic (pH 7) este suficient asigurată de impermeabilitatea pentru acizi a membranelor apicale şi structurilor pericelulare.

**Tabelul 1.**

*Mecanismele fiziopatologice ale ulcerului.*

| *MECANISME DE APĂRARE* | LINIA | *MECANISME DE REPARARE* |
|---|---|---|
| secreţia de mucus şi bicarbonat<br>barieră mecanică a membranei apicale a celulei epiteliale | **I linia**<br>***bariera muco-bicarbonică*** | restituţie |
| gradientul ionilor de hidrogen | **II linie**<br>***bariera epitelială*** | replicare celulară |
| aport energetic<br>îndepărtarea ionilor de $H^+$ retrodfuzaţi | **III linie**<br>***fluxul sanguin*** | formarea ţesutului de granulaţie<br>angiogeneza<br>remodelarea membranei bazale |

***A treia linie de apărare (microcirculaţia sangvină în mucoasa gastroduodenală)***

Patul vascular sangvin asigură celulelor epiteliale $O_2$, $H_2O$, substanţe nutritive fără care nu ar fi posibilă producerea de mucus şi secreţia de $HCO_3^-$. Secreţia clorhidrică de către celulele parietale în lumenul intestinal accelerează irigarea mucoasei aducînd un aflux abundent de legături bazice, care permite o secreţie adecvată de anioni de către celulele superficiale ale mucoasei gastrice. Reţeua capilară mai realizează şi funcţia de drenaj, îndepărtînd prin fluxul sangvin general ionii de $H^+$ nimeriţi în stratul mucos.

Dacă stimularea secreţiei gastrice majorează afluxul sangvin total, atunci micşoarea secreţiei acide scăde perfuzia sangvină a mucoasei gastrice şi o face mai puţin rezistentă faţă de factorii agresivi. Orice micşorare bruscă a fluxului sangvin, spre exemplu în şocul hemoragic, cauzează o ischemie locală acută, iar ischemia pronunţată ce durează mai mult de 30 min. poate fi cauza necrozei şi descuamării celulelor epiteliale ale mucoasei gastroduodenale.

**Factorii de agresiune** prin îmbinarea hipersecreţiei de acid clorhidric şi pepsină reprezintă factorul fundamental al ulcerogenezei. Postulatul lui Schwartz *„No Acid, No Ulcer"*, în pofida antichităţii rămîne actual, şi nu prin acţiunea directă a HCl, dar prin activarea pepsinogenului, ce trece în pepsină, substanţă chimică cu rol necrotizant în zonele gastroduodenale cu rezistenţă minimă.

Pepsinogenul produs de celulele gastrice este de 2 tipuri:

- *pepsinogenul I* – este secretat de celulele principale şi celulele mucin-secretante ale istmului glandelor din aria oxintică;
- *pepsinogenul II* – este secretat de celulele principale din aria oxintică şi celulele mucin-secretante ale regiunii antral şi pilorică.

pH-ul intragastric deţine rolul major în activitatea proteolitică a pepsinei, astfel încît pepsinogenul este transformat în pepsină doar la un pH mai mic de 4. Concentraţia serică a pepsinogenului este un criteriu de predispoziţie pentru ulcer. Astfel, 30-50% dintre pacienţii cu UD prezintă o hiperpepsinogenemie. La fel, creşterea *pepsinogenului I* ne sugerează un ulcer refractar şi o evoluţie recidivantă a bolii ulceroase, este un indiciu al creşterii masei celulelor secretorii. UG se distinge prin progresarea *pepsinogenului II* seric şi o diminuarea a raportului *pepsinogenul I/II*. Hiperpepsinogenemia II creşte riscul UG de 3 ori, iar nivelul pepsinogenului I peste 130 mg/l se asociază cu un risc de 3 ori mai mare de dezvoltare a UD.

Exacerbarea factorilor de agresie şi diminuarea celor de protecţie crează fenomenul „acoperişului spart" în care are loc retrodifuzia ionilor de $H^+$ în celulele parietale şi stimularea la polul bazal al acestora a celor mai activi secretanţi: acetilcolina (acţiune asupra n. vagus), gastrina şi histamina (mediatori locali). La fel se eliberează mastocite dar acest mecanism nu este încă definitivat. Transportul de HCl prin celulele parietale este asigurat de mecanisme celulare şi moleculare, responsabilă de acest transport fiind considerată o enzimă recent descoperită,

care funcţincază ca o pompă de protoni ATP-ază dependentă cu potenţial de a produce $10^6$ ioni $H^+$/ml lichid gastric stimulată de ionii de $K^+$ de la polul bazal al celulei. În repaos ATP-aza $H^+/K^+$ este stocată în tubulovezículele din citoplasmă. La stimularea secretorie aceasta migrează spre polul apical şi fuzionează pentru a forma un canalicul secretor care traversează microvilozităţile, unde se află stocată ATP-aza.

Secreţia acidă în ulcerul duodenal primar la copil, în ultimii ani este foarte discutată. Din toate studiile multicentrice, care au avut ca opţiune evaluarea funcţiei secretorii în ulcerul gastric/duodenal la copil au determinat funcţie secretorie exacerbată la 70% din copii, rate care par mult mai înalte seriilor publicate la adult. Tot acestea nu arată diferenţă semnificativă a valorilor hipersecreţiei acide în ulcerul duodenal cu evoluţie trenantă şi ulcerul tratat.

**Morfopatologie**

Topografic, ulcerul cel mai frecvent se localizează pe curbura mică, canalul pilloric şi bulbul duodenal.

*Macroscopic*, ulcerul implică primele trei straturi: mucoasa, submucoasa şi parţial tunica musculară. Ulcerul are formă rotundă sau ovală, cu un diametru variabil 0,5-3 cm şi o adîncime de 10-20 mm în grosimea peretelui stomacal. Marginile sunt netede, fundul ulcerului la fel este neted, curat, iar mucoasa învecinată este edemată, hiperemiată, cu pliuri îngroşate şi convergente spre ulcer.

Ulcerul gastric şi duodenal sunt similare sub aspect macroscopic, şi de obicei se dezvoltă cîte unu, excepţional putem întîlni ulcere multiple, concomitente sau ulcer dublu gastric şi duodenal.

*Microscopic* ulcerul iniţiază cu hiperemie, edem inflamator şi leziuni de necroză, la nivelul mucoasei şi submucoasei, ca ulterior să afecteze şi tunica musculară. Evolutiv se pot stabili 4 procese lezionale: de exudaţie, de necroză fibrinoidă, de granulaţie şi de fibroză.

**Manifestările clinice**

Ulcerul gastric şi/sau duodenal se caracterizează clinic prin manifestări variabile, în funcţie de vîrsta copilului.

***La copiii mici*** debutul ulcerului este insidios, cu inapetenţă, greţuri, vărsături, senzaţii de presiune epigastrică, balonare.

***La copii mari*** debutul poate fi acut, cu dureri periombilicale şi/sau epigastrice, asociate cu manifestările copilului mic.

***La adolescenţi*** debutul poate fi atît violent, cît şi insidios, în funcţie de factorul etiologic, cu dominarea durerii abdominale, concomitent cu inapetenţă, greţuri, vărsături.

Indiferent de vîrstă, în ulcerul silenţios/„mut" evoluţia este asimptomatică sau oligosimptomatică debutul este prin complicaţii ca hematemeza şi/sau melena, perforaţii.

***Durerile abdominale*** în ulcer se specifică prin: localizare, intensitate, tip, ritmicitate, periodicitate (vezi tabelul 2).

***Vărsăturile*** sunt acuzate de copiii mici şi de cei cu prag nociceptiv scăzut. Sunt mai frecvente în ulcerul cu sediu gastric şi, în special cel localizat pe zona antropilorică. La asocierea stenozei piloro-duodenale cu stază gastrică vărsăturile postprandiale ameliorează greţurile şi chiar durerile. La unii copii greţurile şi voma sunt postprandiale, de aceea unii din copii refuză alimentarea.

***Pirozisul*** este întîlnit în faza de activitate a ulcerului, începînd cu vîrsta preşcolară. Poate avea ritmul şi periodicitatea durerii ulceroase, fiind considerat în acest caz, drept o „echivalenţă ulceroasă" cu valoare diagnostică.

***Eructaţiile şi regurgitaţiile*** sunt prezente în insuficienţa funcţională a cardiei. Regurgitaţiile acide, însoţite de sialoree, survin mai ales noaptea, cînd secreţia gastrică acidă este abundentă.

***Pofta de mîncare exagerată*** se întîlneşte mai frecvent la copiii mari şi adolescenţi cu ulcer duodenal. Dacă în evoluţia bolii hiperrexia trece în anorexie se suspectă complicarea prin stenozare pilorică.

***Meteorismul postprandial, digestia dificilă, crampele abdominale uşoare*** nu sunt sugestive pentru diagnosticul de ulcer, decît în cazul cînd sunt ritmice şi periodice şi atunci cînd substituie sindromul dureros.

***Cefaleea*** poate domina mult timp simptomatologia clinică.

**Tabelul 2.**

*Descrierea durerii în ulcerul gastric şi duodenal la copii*

| ***Durerea*** | ***Ulcerul gastric*** | ***Ulcerul duodenal*** |
|---|---|---|
| *Localizarea* | - epigastru; | - hipocondrul drept;<br>- zona periombilicală din dreapta. |
| *Intensitatea* | - minimă: copilul zîmbeşte, are o poziţie comodă;<br>- moderată: copilul se încreţeşte, îşi schimbă mimica, îşi întrerupe activitatea de pînă la atacul dureros;<br>- severă: copilul se culcă, preia o poză embrionară, este agitat sau poate fi paradoxal de liniştit (prezente în ulcerele profunde, cele cu dimensiuni mari, localizate în regiunea pilorului, cardiei, duodenului, ulcer gastric complicat). | |
| *Tipul* | *Copilul < 6ani:*<br>- senzaţie de torsiune abdominală;<br>- arsură izolată.<br>*Copilul şcolar:*<br>- caracter de crampe cu sau fără senzaţie de foame dureroasă. | |
| *Ritmicitatea* – dureri dependente de mese. | - atacul dureros apare după o perioadă de linişte, ce durează 30-90 min. pînă la cîteva ore.<br>*Particularitate:*<br>cînd cantitatea de alimente ingerate este mai mare şi greu digerabilă, durerea poate apărea imediat după ingestie (durere postprandială precoce) şi durează mai mult, datorită întîrzierii evacuării gastrice. | - după alimentaţie este o perioadă de linişte de 1,5-4ore, apoi apare durerea ce poate dispărea după vomă sau alimentaţie;<br>- dureri nocturne – după 1-4ore de la culcare, trezind copilul din somn. |
| | La >50% copii pînă la 6ani nu se determină un ritm stabil. | |
| *Periodicitatea* – perioade de dureri dependente de anotimpuri. | - primăvara – toamna: perioadă activă;<br>- vara – iarna: linişte.<br>La 1/3 copii, durerile apar în pusee cu frecvenţă de 1sau 2-3 ori în zi timp de 15-20 minute. În perioadele dureroase, nu există zile fără durere, ceea ce deosebeşte durerea ulcerului gastric şi duodenal de celelalte dureri abdominale. | |

**Examenul obiectiv** oferă date clinice minime. La palparea regiunii epigastrice 50% pacienţi prezintă sensibiltate variabilă. Cel mai frecvent fiind localizată pe linia mediană, la jumătatea distanţei dintre ombilic şi apendecele xifoid, iar în 20 % cazuri durerea este localizată paramedian de partea dreaptă.

Anamneza şi examenul obiectiv ne va oferi posibilitatea de-a comunica cu pacientul, şi ulterior de-a înţelege personalitatea copilului, astfel afirmînd sau infirmînd rolul factorului psihologic în geneza ulcerului.

**Diagnosticul**

***Examenul endoscopic*** permite aprecierea: localizării, extinderii procesului, complicaţiilor, colectarea materialului bioptic, raspunsului la tratament. Ulcerele pot fi: superficiale, rotunde, regulate sau neregulate, acoperite de exudat fibrinos, înconjurate de edem, excepţional cu aspect pseudo-tumoral, asociate cu plici convergente, deformaţie antropilorică sau bulbară (care poate fi evocatoare ca semn al cronicizării), echimoze hemoragice şi inflamaţie la distanţă de ulcer în antrum, duoden şi chiar esofagul inferior (vezi tabelul 3). Localizarea distală şi multiplă necesită diferencierea gastrinomului, ulcerele mixte sunt rare şi deseori anticipate de stres sau administrarea glucocorticosteroizilor. Ulcerul duodenal în 90% cazuri este situat la nivelul bulbului duodenal. Complicaţiile

procedurii sunt excepționale: perforația, hemoragia, hematomul duodenal sau retrofaringean, mai frecvente la copilul agitat.

***Examenul histologic*** permite stabilirea diagnosticului, agentului patogen, aprecierea extinderii procesului inflamator și a gradului de severitate, stabilirea prezenței complicațiilor, *screening*-ul cancerului gastric.

Aspectul histologic este în funcție de evoluția procesului, ulcerul acut începe cu hiperimie, edem inflamator celular și leziuni de necroză, situate la nivelul mucoasei și submucoasei, pentru ca apoi să afecteze și straturile mai profunde.

**Tabelul 3.**

*Stadiile de evoluție endoscopică ale ulcerului gastric, după Sakita-Miwa*

| | |
|---|---|
| **STADIUL ACUT** | |
| **A1 - acut** | Nișa apare rotundă cu margini bine tăiate și mucoasa din vecinătate pronunțat hiperemiată și edematiată, ceea ce nu permite vizualizarea convergenței pliurilor. Depozitul fibrinoleucocitar este extreme de gros. |
| **A2 - subacut** | Diminuarea edemului și scăderea grosimii depozitului din crater, ceea ce face marginile ulcerului să fie foarte clare. |
| **STADIUL DE EPITELIZARE** | |
| **H1** | Dispariția totală a edemului mucoasei înconjurătoare, ce se găsește la un nivel cu marginile nișei. Dimensiunile nișei se micșorează, iar depozitul fibrinoleucocitar este suficient de redus, pentru a lăsa să se observe baza craterului. Mucoasa înconjurătoare este hiperemiată, fără edem, convergența pliurilor este bine vizibilă. |
| **H2** | Nișa este mult mai mică (sub 50% din dimensiunile din stadiul A), haloul hiperemic obține un aspect poligonal, poliedric, ca urmare a cutării epiteliului de regenerare. Pliurile convergente sunt bine vizibile. |
| **STADIUL DE CICATRICE** | |
| **S1 – *cicatrice roșie*** | Nișa este total dispărută și înlocuită cu un epiteliu de regenerare puternic vascularizat. Cicatricea poate fi punctiformă sau liniară, pliurile convergente sunt bine vizibile. Cicatricea roșie este instabilă, iar stoparea tratamentului antiulceros în acest stadiu favorizează recurența ulcerului. |
| **S2 – *cicatrice albă*** | Reprezintă cicatrice definitivă. Țesutul fibros dispus liniar sau convergent are un aspect albicios, iar pliurile sunt puternic convergente ducînd la deformările cicatriciale cunoscute. Acest substadiu permite stoparea tratamentului perioadei acute. |

Zona periulceroasă prezintă un proces inflamator cronic interstițial difuz și leziuni vasculare. Mucoasa antrală nodulară și inflamația limfocitară pot fi determinate în asociere cu gastrita cu *H. pylori*.

Aspectul histologic este în funcție de evoluția procesului, ulcerul acut începe cu hiperimie, edem inflamator celular și leziuni de necroză, situate la nivelul mucoasei și submucoasei, pentru ca apoi să afecteze și straturile mai profunde. Zona periulceroasă prezintă un proces inflamator cronic interstițial difuz și leziuni vasculare. Mucoasa antrală nodulară și inflamația limfocitară pot fi determinate în asociere cu gastrita cu *H. pylori*.

Examenul histologic al unui ulcer gastric și duodenal activ cuprinde 4 zone (de la mucoasă spre musculară): *de exudație* – superficială, formată din leucocite, hematii, fibrină și resturi tisulare; *necroză fibrinoidă* – material amorf, granular și eozinofil; *de granulație* – țesut de granulație activ cu leucocite mononucleare, ce se formează în profunzimea ulcerului; *de fibroză* – cicatrice fibroasă.

***Examenul radiologic baritat*** este indicat în imposibilitatea efectuării examenului endoscopic, suspecție la prezența

stenozelor, excluderea malformațiilor, indentificarea nematodelor. Avantajele metodei sunt că în 70% cazuri UG și UD este stabilit prin examenul radiologic, sensibilitate de 75%, iar examenul radiologic cu dublu contrast are o sensibilitate de 95% în stabilirea cancerului gastric. Sensibilitatea este mai mare pentru UD decît UG, permite vizualizarea reliefată a pereților gastrici, a defectelor de umplere, prezența obstacolelor, stricturilor, aprecierea motilității gastrice, prin intermediul timpului de evacuare a substanței de contrast, prezența defectelor de mucoasă ca: noduli, eroziuni, polipi, perforație.

Dezavantajele metodei date, face minimă recomandarea acestea în practica pediatrică, deoarece UG și UD mai mici de 5mm nu pot fi vizualizate, iar în 30% cazuri oferă rezultate fals-pozitive, nu apreciază faza ulcerului, se efectuează la copii mari cooperanți.

*Semne directe radiologice* este *nișa ulceroasă*, care constituie semnul radiologic de certitudine al ulcerului și apare ca o pată suspendată de formă rotundă sau ovalară; este situată mai frecvent pe mica curbură și fața anterioară a stomacului sau la nivelul bulbului duodenal. Nișa prezintă o zonă de edem în jur și convergența pliurilor mucoasei, în UG, închiderea nișei ulceroase este urmată de revenirea la normal a reliefului și al conturului gastric, iar în ulcerul duodenal, datorită peretelui mult mai subțire, dispariția nișei este urmată de modificări ale formei, reliefului sau dimensiunilor bulbului. În ulcerele post-medicamentoase, nișele au un aspect mai puțin caracteristic, sunt mai mari, mai profunde, cu limite nete, fără reacția marginilor sau convergența pliurilor și fără deformări sau spasme de vecinătate. Suprimarea medicamentelor incriminate, conduce la dispariția fără deformări cicatriciale ale acestor ulcere.

*Semnele indirecte* rezultă din bulb neregulat cu contur șters, bulb în „formă de trifoi", incisură profundă, asimetria pilorului, spasmul pilloric, hipersecreția și atonia gastrică, tranzit bulbar accelerat.

***Examinarea infecției cu H. pylori*** este importantă și posibilă, pentru stabilirea infectării și certificarea eradicării.

***Hemoleucograma, inclusiv reticulocitele*** nu este metodă de diagnostic pentru ulcer, dar arată consecințele hemoragierii, inclusiv a celei oculte.

***Grupa sangvină și factorul Rh*** sunt necesare în cazul unei eventuale transfuzii de sînge în hemoragie.

***Testele biochimice:*** bilirubina și fracțiunile ei, transaminazele, amilazemia, lipazemia, fosfataza alcalină, glicemia, fierul seric (sideremia) pentru aprecierea patologiilor concomitente

***Examenul coprologic la sînge ocult*** se efectuează pentru aprecierea eventualelor hemoragii digestive oculte.

***Examenul sumar de urină*** pentru difrențierea sindromului dureros și a posibilelor patologii asociate.

***Examenul ecografic*** pentru diferențiere diagnostică și aprecierea patologiilor concomitente.

**Diagnosticul diferențial**

Inițial se face cu patologiile segmentelor digestive afectate: UG sau UD, ulterior diagnosticul diferențial se face cu mai multe afecțiuni gastrointestinale, și nu numai: esofagita, gastrita și/sau duodenita, colicistita, litiaza biliară, pancreatite polip gastric, sindromul intestinului iritabil. Maladiile propuse spre diferențiere sunt multiple, datorită manifestărilor clinice comune pentru majoritatea afecțiunilor digestive.

**Tratamentul**

Tratamentul ulcerului are cîteva directive: tratament nemedicamentos, medicamentos, endoscopic și chirurgical.

*Regimul igieno-dietetic* prevede, în prim plan, un climat social și familial armonios, pentru susținerea unei stări psihoemoționale pozitive. Deși, actual regimul alimentar este considerat depășit în tratamentul ulcerului, totuși se recomandă: mese fracționate în 4-5 prize/zi, datorită efectului de pansament, prevenind inclusiv refluxul duodeno-gastral. Odată cu introducerea antisecretoriilor, regimurile antiulceroase de cruțare mecanică și chimică sunt indicate doar în acutizări, și doar pentru 2-3 zile, după care în rația alimentară se suplimentează cu pesmeți de

pîine albă, supe din crupe şi legume, terciuri pasate, pireuri, carne fină de pasăre, peşte (totul fiert). Fructe coapte sau fierte, omlete, budinci etc. Excluderea produselor şi preparatelor, ce stimulează secreţia gastrică şi asigurarea unui aport alimentar echilibrat, în special în cantităţi optime de proteine pentru acoperirea necesităţilor organismului în material plastic şi ameliorarea proceselor regeneratorii.

**Conduita terapeutică**

*Tratamentul medicamentos* al ulcerului gastric şi duodenal cuprinde două etape:

- *tratamentul fazei acute (7 zile), per os, i/v;*
- *tratamentul de întreţinere (4-8 săptămîni), per os.*

Răspunsul la tratamentul se apreciază prin examinare clinică, endoscopică şi testare pentru H. Pylori, la 4 săptămîni:

**În răspuns complet**: lipsa semnelor clinice, cicatrizarea ulcerului, eradicarea *H. pylori*, examen endoscopic şi testare *H. pylori* la 6 luni.

**În răspuns incomplet**

a) semne clinice discrete, cicatrizarea ulcerului, persistenţa *H. pylori*, se aplică timp de 7 zile o altă schemă de tratament (triplă sau cvadruplă).

b) semne clinice discrete, micşorarea ulcerului, persistenţa *H. pylori*, se aplică timp de 7 zile o altă schemă de tri- sau cvadroterapie, apoi antisecretorii 4-8 săptămîni.

c) semne clinice discrete, persistenţa ulcerului, eradicarea *H. pylori*, se indică tratament antisecretor timp de 4-8 săptămîni.

**În lipsa răspunsului** semne clinice evidente, creşterea sau păstrarea aceloraşi dimensiuni ale ulcerului, persistenţa sau eradicarea H. pylori este indicat tratamentul chirurgical.

*Ulcerul indus de antiinflamatoriile nesteroidiene*

Condiţia iniţială este întreruperea tratamentului, iar dacă aceasta nu este posibil, se asociază prostaglandine sau antisecretorii (RH2/IPP), cu antiacide.

**Tratamentul endoscopic** are drept indicaţii cazurile complicate cu hemoragii şi uneori, stenoza pilorică.

**Tratamentul chirurgical** este indicat în ulcerul refractar şi complicaţii (perforaţie, stenoza de pilor, hemoragie, procese maligne).

**Evoluţia**

Ulcerul este o patologie cronică recidivantă, cu perioade de acalmie de lungă durată, iar acutizările sunt induse de factorii favorizanţi. Cronicitatea sau recidivarea ulcerului la copil variază de la 10% la 80% şi se pare influienţată de vîrstă şi nu numai de mijloacele terapeutice aplicate. Astfel, încît tendinţa de cronicizare este cu atît mai mare cu cît copilul este mai mic.

***Ulcer refractar*** – lipsa vindecării după 8-12 săptămîni de tratament.

Cauzele ulcerului recidivant este în funcţie de geneza ulcerului, în *persistenţa infecţiei cu H. pylori*, factorii favorizanţi sunt:

- *non-complianţa pacientului* la terapia de eradicare;
- *rezistenţa bacteriei* la schema terapeutică administrată.

*Persistenţa sau recurenţa ulcerului H.pylori negativ* poate fi explicată prin teste *H.pylori* fals-negative, prin continuarea administrării AINS. Dar, totodată prezenţa ulcerelor gigante necesită o perioadă de vindecare mai îndelungată, luînd în consideraţie că ulcerele se cicatrizează cu ~ 3 mm/săptămînal. Un factor foarte important în menţinerea leziunilor este inhibiţia inadecvată a secreţiei acide, datorită toleranţei crescute la RH2 sau IPP.

**Complicaţiile**

Complicaţiile urgente sunt hemoragiile în 15-20%, perforaţie în 5%, ce determină în 3,8% decesul adolescenţilor cu ulcer gastroduodenal.

***Perforaţia*** este excepţională la copii şi determină o durere intensă, severă, insuportabilă.

***Stenoza de pilor*** este o complicaţie tardivă a ulcerului cu localizare piloroduodenală. Copilul acuză senzaţie de apăsare sau de crampă abdominală, însoţită de greţuri şi vărsături.

***Hemoragiile digestive*** reprezentate de hematemeză sau melenă interesează 15-50% cazuri indiferent de localizare sau vîrstă. Hemoragiile digestive au un pronostic vital şi frecvent recomandă decizii chirurgicale de urgenţă în caz de eşec al tratamentului medicamentos.

Complicaţiile de durată sunt penetrarea, stenoza bulbului duodenal, procese maligne.

**Pronosticul** este favorabil, cu o proporţie de vindecare de 100 %, prin tratament conservator.

# Polipul gastric

**Definiţie.** ***Polipul gastric*** constituie proliferarea benignă a epiteliului glandular a mucoasei stomacului.

**Tipurile de polipi gastrici**

**I. Polipi epiteliali**

- ***Fără caracter familial***
  - Polip gastric unic
  - Polipi multipli
  - Polipoză difuză
- **Cu caracter familial**
  - Polipoza gastrică difuză din polipoza adenomatoasă familială

**II. Polipi nonepiteliali**

**Polipii epiteliali**

**Etiologia** este considerată plurifactorială şi neelucidată definitiv.

**Morfopatologie.** *Polipul adenomatos* poate fi sesil sau pediculat şi localizat preponderent în antrum. Histologic poate fi sub formă tubulară, viloasă sau tubuloviloasă.

*Polipii multipli* pot include o anumită regiune gastrică (în special antrum) sau pot avea o răspîndire difuză.

*Polipoza difuză* are localizare deseminată pe toată mucoasa gastrică, uneori fără vizualizarea unui fragment de mucoasă intactă.

*Polipoza gastrică difuză* se caracterizează printr-un număr mare de polipi, localizaţi pe toată aria gastrică. Pot fi sesili cît şi pediculaţi, cu congestie pronunţată şi friabilitate, ce pot induce eroziuni.

**Manifestările clinice.** Majoritatea polipilor sunt asimptomatici fiind depistaţi ocazional, prin examenul endoscopic superior, doar polipii mari pot ulcera provocînd hemoragii oculte şi anemie.

Poplipii mari localizaţi antral sau polipii pediculaţi localazaţi prepiloric, prin mişcările peristaltice pot cauza obstrucţie intermitentă cu lipsa evacuării gastrice, manifestîndu-se prin saţietate precoce, greaţă şi vărsături episodice.

Hemoragia digestivă superioară este manifestarea clinică de bază, exteriorizîndu-se prin hematemeză şi/sau melenă sau poate fi ocultă.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic superior*** vizualizează polipul ca o formaţiune protruzivă, sesilă sau pediculată. Suprafaţa de acoperire poate fi netedă sau lobulată, de culoare de un roşu mai intens decît mucoasa adiacentă. Odată stabilit endoscopic trebuie elucidate obligatoriu mai multe elemente:

- *localizare,*
- *forma polipului,*
- *suprafaţa de acoperire,*
- *particularităţile mucoasei adiacente,*
- *aprecierea semnelor de malignizare.*

Printre semnele ce-ar sugera malignizarea polipului sunt: suprafaţa neregulată, bază mare de implantare şi lipsa pedicululuii, aspect stratificat, prezenţa eroziunilor superficiale şi mucoasa adiacentă cu aspect de gastrită atrofică.

***Examenul histologic*** este obligatoriu şi este necesar să se preleveze mai multe fragmente în funcţie de dimensiunile polipului. Pentru polipii cu dimensiuni pînă la 5mm sunt necesare 2 fragmente, iar în cazul celor mai mari de 15 mm se se prelevă cel puţin 5 fragmente. La polipii cu dimensiunile între 0,5-5 mm bioptatele se excizează de la nivelul pedicululuii, corp şi vîrf.

În polipii gastrici multipli prelevarea se efectuează atît de la nivelul polipilor mici, cît şi de la polipii de dimensiuni mari.

***Examenul radiologic*** este util doar cînd polipii depăşesc 1 cm. Sunt vizualizate ca un defect de umplere de formă rotundă sau ovoidă, de diferite dimensiuni şi contur regulat. Particularităţile radiologice ce indică caracterul benign al formaţiunii sunt

motilitate normală, pliuri de dimensiuni şi orientare normală, mucoasă adiacentă intactă.

### Polipii nonepiteliali

Formaţiunile nonepiteliale sunt frecvent întîlnite, comparativ cu cele epiteliale şi se caracterizează prin manifestări clinice, aspect endoscopic, radiologic şi complicaţii similare indiferent de forma histologică (vezi tabelul 1).

**Tratamentul.** Polipul gastric necesită un tratament radical.

***Polipectomia endoscopică*** este o metodă sigură în excizia polipilor. Indicaţiile acesteia sunt polipii confirmaţi histologic fără degenerare malignă şi polipii cu dimensiuni pînă la 20 mm.

***Polipectomia chirurgicală*** constă în rezecţia segmentară gastrică. Indicaţiile sunt polipii cu degenerare malignă şi polipii cu dimensiuni mai mari de 20 mm.

Tratamentul polipozei gastrice difuze este doar chirurgical, prin gastrectomie totală cu esojejunoanastomoză, datorită tendinţei de malignizare.

**Tabelul 1.**

*Particularităţile clinice şi paraclinice ale polipilor nonepiteliali.*

| Criterii de similaritate | Manifestări clinice | Examenul endoscopic | Examenul radiologic | Complicaţii |
|---|---|---|---|---|
| **Localizare** | | | | |
| • ***cardia*** | uneori disfagie | vizualizarea polipului | stenoză esofagiană | hemoragie şi invaginaţie cardială |
| • ***corpul gastric*** | dureri epigastrice | vizualizarea polipului | lacună a corpului gastric | hemoragie şi invaginaţie în caz de pedicul lung |
| • ***pilor*** | dureri epigastrice stenoză pilorică | vizualizarea polipului | stenoză la nivelul pilorului sau duodenului | hemoragie şi invaginaţie pilorică |
| **Dimensiunile** | | | | |
| • ***< 15-20 mm*** | asimptomatic | formaţiune protruzivă, sesilă, fără ulceraţie | absent | rar |
| • ***> 20 mm*** | dureri epigastrice | formaţiune protruzivă masivă, mucoasă intactă, pliu în punte*, semnul cortului** | lacună, cu sau fără ulceraţie | hemoragie ocultă sau manifestă |
| **Dezvoltare** | | | | |
| • ***endogastrică*** | apar precoce | vizualizarea polipului | lacună, ulceraţie | hemoragie, invaginaţie |
| • ***exogastrică*** | asimptomatic | bombare în peretele gastric | lacună | compresie de vecinătate |

***Notă:***

* *„pliuri în punte" sau semnul Schindler* – sunt 2 falduri de mucoasă ce pornesc de polip şi ajung la nivelul mucoasei adiacente.

** *„semnul cortului"* – la prinderea cu pensa de biopsie a mucoasei ce acoperă polipul şi ridicarea acesteia, se creează aspectul de cort, fiind cel mai distinctiv semn endoscopic al tumorilor nonepiteliale.

# CĂILE BILIARE ŞI VEZICULA BILIARĂ
## Particularităţi anatomofiziologice

Căile biliare constituie sistemul canalar de drenaj al bilei. Bila este secretată de hepatocit şi transportată de căile biliare intra- şi extrahepatice, în mod continuu, în lumenul intestinal.

***Căile biliare intrahepatice*** constituie complexul canalar de drenaj al bilei, din interiorul parenchimului hepatic şi încep cu canalicule lobulare (unul din componentele triadei spaţiului port) formînd colectoare supralobulare, urmînd în canale subsegmentare şi formînd un colector biliar comun, pentru fiecare segment hepatic. Colectorul segmentar intră în componenţa pediculilor glisonieni, alături de elementul arterial şi portal al segmentului hepatic respectiv.

Lobul drept şi sting sunt drenate diferit. Canalul hepatic drept este format din canalul lateral, ce drenează segmentele 6, 7 şi canalul paramendian, cu segmentele 5 şi 8, iar canalul hepatic sting este mai lung, comun, nedivizat şi drenează segmentele 2, 3, 4. Aceste 2 canale hepatice se reunesc extrahepatic, la nivelul hilului, constituind confluentul biliar superior.

***Căile biliare extrahepatice*** sunt prezentate de: *calea biliară accesorie* (vezicula biliară) şi *calea biliară principală* (hepatocoledocul) (vezi figura 1).

*Vezicula biliară* (colecistul) este situată în loja veziculară, a feţei inferioare a lobului drept al ficatului. Are o poziţie, formă şi capacitate ce variază, în funcţie de vîrsta copilului. La nou-născut este localizată profund în parenchimul hepatic, iar la vîrsta de 3 luni atinge marginea inferioară a ficatului. Acecaşi creştere progredientă o deţine şi capacitatea sa, astfel la 3 luni este $3cm^3$, la 1 an – $9cm^3$; la 10 ani – $35cm^3$; la adult – $40\text{-}50cm^3$ (vezi tabelul 1). Vezicula biliară este formată din: fund, corp, infundibul şi col, care la rîndul lor sunt constituite din 3 straturi: mucoasă, musculară şi seroasă. Fundul colecistului se proiectează pe peretele abdominal anterior, în unghiul format de limita rebordului costal drept cu marginea laterală a muşchiului drept abdominal şi este numit *punctul vezicular*, locul unde vezicula biliară devine accesibilă palpării.

Funcţiile veziculei biliare includ funcţia de concentrare a bilei şi de secreţie.

*Funcţia de concentrare* se realizează prin transportul activ al electroliţilor ($Na^+$, $Cl^-$ şi $HCO_3^-$), urmat de absorbţia pasivă a $H_2O$, formîndu-se o concentrare a elementelor din bilă de 5-10 ori.

**Tabelul 1.**

*Dimensiunile medii ale veziculei biliare.*

| Vîrsta | Lungime cm | Corpul cm | Colul cm | Volumul $mm^3$ |
|---|---|---|---|---|
| **N-născ** | 3,4 | 1,08 | 0,68 | - |
| **1-5 luni** | 4,00 | 1,02 | 0,85 | 3,2 |
| **6-12 luni** | 5,05 | 1,33 | 1,0 | |
| **1-3 ani** | 5,00 | 1,6 | 1,07 | 8,5 |
| **4-6 ani** | 6,9 | 1,79 | 1,11 | 33,6 |
| **7-9 ani** | 7,4 | 1,9 | 1,3 | 33,6 |
| **10-12 ani** | 7,7 | 3,7 | 1,4 | - |

*Funcţia secretorie* este reprezentată de glandele mucoase de la nivelul colului vezicular. Produşii secretaţi sunt glucozamină, galactozamină, cloruri şi carbonaţi, anticolicistokinina, ce asigură inhibiţia contracţiei veziculare şi creşterea tonusului sfincterului Oddi.

Contracţia veziculară şi a sfincterului Oddi este determinată de parasimpatic, iar simpaticul are acţiune motorie inhibitorie.

*Canalul cistic* uneşte colecistul cu CBP şi are o lungime variabilă de 20-30 mm, iar peretele său formează sfincterul Lutkens.

*Calea biliară principală* este constituită din 4 porţiuni anatomice: supraduodenală, retroduodenală, intrapancreatică şi intraduodenală, fiecare fiind formată din 2 straturi: mucoasa, fără glande şi tunica externă, din ţesut conjuctiv şi cîteva fibre musculare netede.

Sfincterul Oddi este situat la joncţiunea CBP cu canalul pancreatic. Jocul sfincterelor Oddi şi Lutkens asigură fluxul bilei, iar motricitatea căilor biliare este reglată neuro-umoral.

Luînd în consideraţie că rolul sistemului canalar constituie fluxul bilei, secretată de hepatocit şi transportată de căile biliare intra- şi extrahepatice, în mod continuu, în lumenul intestinal, expunem metabolismul bilirubinei (vezi figura 2).

**Metabolismul bilirubinei**

**Sursa primară**

- 80% eritrocite îmbătrînite;
- 10-15% din degradarea hemoglobinei neutilizate la nivelul măduvei osoase;
- 1-5% rezultă din fermenţii hematici (citocrom, mioglobină, catalaze, peroxidaze);
- prin degradarea hemoglobinei rezultă: fierul feros, globina şi hemul care prin procese enzimatice succesive este convertit în biliverdină, apoi sub acţiunea biliverdin-reductazei trece în bilirubină.

**Calea de transport**

- bilirubina neconjugată circulă în plasmă legată de albumină, formînd complexul albumin-bilirubină;
- fiecare moleculă de albumină umană poate lega trei molecule de bilirubină neconjugată (1gr de albumină umană poate lega 15 mg de bilirubină);
- nu poate trece bariera hematoencefalică şi nici membrana glomerulară.

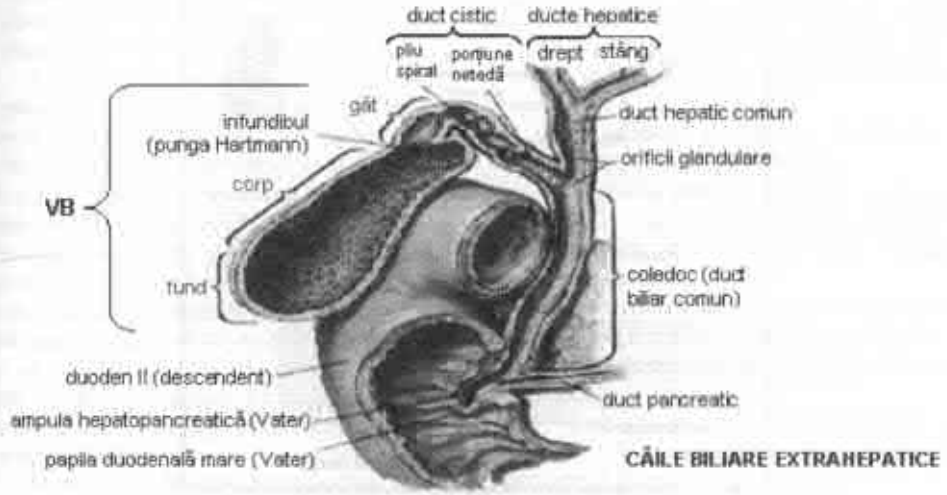



**fig.1.** *Căile biliare extrahepatice şi vezicula biliară.*

**Conjugarea**

- complexul bilirubin-albuminã ajungînd la nivelul membranei hepatocitare este supus disocierii şi bilirubina neconjugatã intrã în hepatocit;
- conjugarea ei are loc cu 1-2 acizi glucuronici sub acţiunea enzimei bilirubin-uridin-glucuronil-transferaza, astfel bilirubina neconjugatã (liposolubilã) este transformatã într-un compus hidrosolubil, generînd glucuronidul de bilirubinã.

**Calea posthepaticã (postconjugare)**

- bilirubina conjugatã este secretatã cu bila ajungînd la nivelul ileonului şi colonului, bacteriile hidrolizează glucuronidul de bilirubinã cu ajutorul unei enzime beta-glucuronidaza în urobilinogen;
- cea mai mare parte din urobilinogen este excretatã cu materiile fecale sub formã de stercobilinogen, restul se absoarbe în intestin;
- urobilinogenul absorbit este excretat o parte cu urina, iar restul reintrã în circuitul enterohepatic, astfel fiziologic cu urina zilnic se excretã pînã la 4 mg de urobilinogen.

**Tipurile de bilirubinã**

- *bilirubina neconjugatã* – este liposolubilã, nu trece filtrul renal, trece bariera hematoencefalicã, provocînd apariţia icterului nuclear;
- *bilirubina conjugatã* – este hidrosolubilã, trece filtrul renal, dar nu trece bariera hematoencefalicã, prezenţa ei în urinã este dovada hiperbilirubinemiei conjugate.

**Particularităţi la nou-nãscuţi**

- în prima sãptãmînã de viaţã şi în special la prematuri, se poate constata o micşorare temporarã a activitãţii glucuronil-transferazei, ceea ce determinã apariţia icterului fiziologic tranzitoriu sau hiperbilirubinemia indirectã.

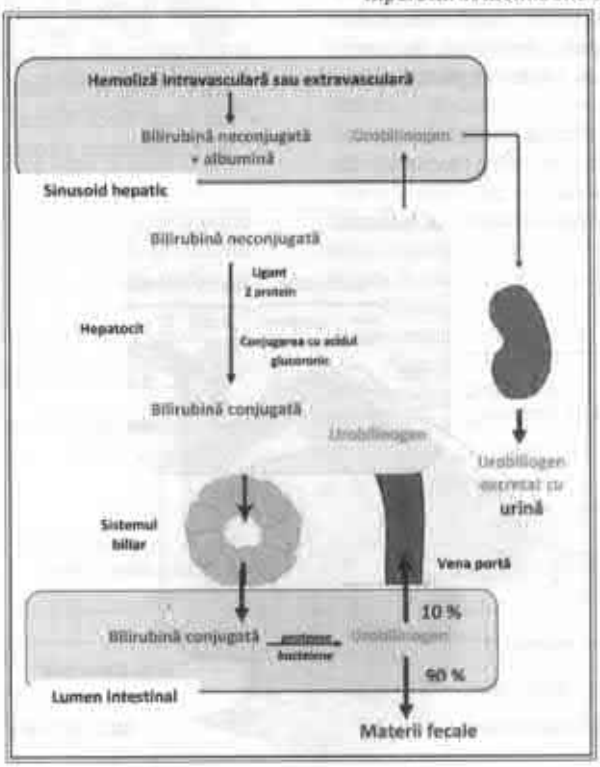



**fig. 2.** *Metabolismul bilirubinei.*

# Colecistita acută

**Definiţie**

***Colecistita acută*** este inflamaţia acută a mucoasei veziculei biliare.

**Epidemiologie**

Incidenţa colecistitei acute (CA) a crescut în ultimele trei decenii, cu o pondere de 0,13% – 0,22% cazuri, iar altă sursă remarcă 1%- 4%. Cu toate acestea CA este considerată o maladie rară în copilărie, frecvenţa crescînd în adolescenţă. Printre copii diferenţe de sex nu există, iar la adulţi, raportul bărbaţi/femei este 1/3.

**Etiologie**

Colecistita acută poate fi generată de diverşi ***factori infecţioşi***:

- *bacterieni* (enerococi, streptococi, stafilococ hemolitic, *Escherichia coli*, *Klebsiela* etc.), salmoneloza, dizenteria, stările septice (în special la sugari), sinuzita, caria dentară, tonzilita cronică;
- *virali:* citomegalovirus, reovirusul, virusii hepatici (A, B, C, D, E), HIV/SIDA;
- *parazitari:* lambliaza, ascaridoza fascioloza.

*Factorii ce favorizează* inflamaţia acută a peretelui vezicular, prin stază biliară, adesea au rol declanşator. Din aceştia fac parte dereglările de motricitate şi anomaliile colecistului (la copiii mai mici) şi calculii biliari (10%). Comparativ mai rar ca la adulţi sunt implicate erorile alimentare (erorile de regim, alimentele grase, ouăle, ciocolata). Staza biliară este favorizată şi de condensarea bilei, atunci cînd copilul este deshidratat, în caz de combustii, cure de slăbire repetate, regim de pat îndelungat. La copiii cu prag dureros scăzut CA poate fi favorizată şi de factorii stresanţi.

Totuşi 70% din colecistitele acute sunt de fapt colecistite cronice în debut.

**Patogeneza**

Infecţia acută a veziculei biliare în CA are loc pe cale hematogenă, enterogenă, limfogenă. Cea mai frecventă este calea hematogenă, favorizată de existenţa leziunilor parietale şi de staza biliară. Diminuarea nivelului de lecitină favorizează lezarea epiteliului mucosal şi inflamarea peretelui vezicular, de către lizolecitină, acizi biliari, iar în caz de stază biliară, determinată de un obstacol funcţional sau organic, vezicula biliară are predispoziţie pentru declanşarea procesului inflamator.

**Manifestările clinice**

Debut subit, de regulă în plină sănătate, cu febră de pînă la 38-40°C sau subfebrilitate, dureri abdominale intense, localizate difuz sau în rebordul costal drept (la fiecare al 5-lea copil).

***Debutul durerii*** este insidios, iniţiază cu o săptămînă înainte de prezentare la medic.

***Caracterul durerii.*** *La sugari, copii mici,* durerea este percepută ca colică abdominală sau disconfort abdominal, însoţită de: iritabilitate, refuzul alimentaţiei, iar la *copiii mai mari* durerea poate fi colicativă, surdă, difuză, sîciitoare.

***Localizarea durerii*** este indefinită, în hipocondrul drept şi/sau epigastru.

***Iradierea durerii,*** *la copiii mai mari,* iradiază în regiunea subscapulară dreaptă, în umărul drept, hemitoracele drept, regiunea cervicală dreaptă.

***Intensitatea durerii*** poate fi de la dureri minime, pînă la dureri intense, pronunţate.

***Durata durerii:*** de la 2 pînă la 5ore şi mai mult.

***Cedează sau nu tratamentului:*** nu cedează decît temporar sau parţial la analgetice şi antispastice.

***Periodicitatea durerii*** este permanentă, constantă sau episodică şi poate alterna cu episoade de acutizare şi remisiune.

***Fenomene asociate:*** greață, vomă biliară care nu ameliorează starea, febră, frisoane, transpirații, inapetență, anorexie, mai mult din jumătate de copii au apetit scăzut, grețuri, vărsături. Copiii mai mici au diaree și circa 20% din cazuri sunt însoțite de icter.

***Semnele de intoxicație*** se manifestă prin tegumente palide și umede, mucoase uscate, limbă saburală, cefalee, tahicardie.

Uneori manifestările clinice sunt atipice și apar sub aspect de gastrită, pancreatită cu subfebrilitate, grețuri, vărsături, senzație de plenitudine.

**Examenul obiectiv**

Examinarea clinică relevă sensibilitate în flancul drept, rigiditate sau *defans muscular* în epigastru și hipocondrul drept. Semenele de iritare directă și indirectă sunt redate în tab. 1.

**Tabelul 1.**

*Semne de iritare a veziculei biliare inflamate.*

| ***Semne legate de iritarea directă a veziculei biliare inflamate*** |
|---|
| 1. **Ortner** – durere la percuție pe rebordul costal drept.<br>2. **Aizenberg II** – prezența durerii în regiunea hipocondrului drept, atunci cînd bolnavul se ridică în vîrful degetelor și se lasă brusc pe talpă. |
| ***Semne legate de iritarea indirectă a veziculei biliare inflamate*** |
| 1. **Murphy** – accentuarea durerii în hipocondrul drept la presiunea peretelui abdominal pe dreapta, în timpul inspirului profund.<br>2. **Lepehne** – apariția durerii la percuție în regiunea hipocondrului drept.<br>3. **Kehr** – intensificarea durerii în inspir la palpare în punctul veziculei biliare. |

**Diagnosticul**

***Examenul ecografic*** are specificitate și sensibilitate ce depășește 90%. Examenul este valoros și pentru diferențierea afecțiunilor renale, care uneori se manifestă similar.

Vezicula este mărită în volum cu pereții îngroșați peste 3mm și aspect dedublat, dereglări de motricitate cu stază biliară, decelarea anomaliilor de dezvoltare, prezența durerii elective la trecerea sondei ecografice (*semnul Murphy pozitiv*) (sensibilitate 86-92 % și 35% specificitate).

**Tabelul 2.**

*Date ecografice în colecistita acută.*

| ***CRITERII MAJORE*** |
|---|
| 1. îngroșarea peretelui veziculei > 3 mm;<br>2. dedublarea peretelui colecistului;<br>3. edemul mucoasei;<br>4. lichid sau fluid în jurul colecistului în caz de perforație sau exudat;<br>5. semnul Murphy pozitiv la trecerea sondei peste loja vezicală |

**Tabelul 3.**

*Date ecografice în colecistita acută.*

| ***CRITERII MINORE*** |
|---|
| 1. distensia colecistului > 5cm în diametru transversal;<br>2. stază biliară. |

*Diagnostic ecografic pozitiv* (vezi tabelele 2,3):

- ***2 criterii majore*** *sau*
- ***1 criteriu major și 2 criterii minore.***

***Testele biochimice*** nu sunt specifice pentru colecistita acută, dar astfel pot fi relevați factorii favorizanți precum staza biliară prin majorarea bilirubinemiei și a fracției directe, ALT, AST, FA, GGTP, LDH, al lipazemiei și amilazemiei.

***Hemoleucograma*** denotă leucocitoză cu neutrofilie și VSH mărit.

***Examenul coproparazitologic*** poate evidenția steatoree, prezența acizilor biliari, este necesar pentru diagnosticul invaziei de helminți, larvele cărora pot migra și în ductul cistic.

***Anticorpii la helminți*** pentru aprecierea invaziilor parazitare (*Giardia Lamblia, Toxocara, Ascaride, etc*).

***Examenul sumar de urină*** la fiecare al treilea copil poate releva microhematurie și microalbuminurie. Este necesară diferențierea cu pielonefrita acută.

***Examenul endoscopic*** se folosește pentru diferențierea diagnostică.

***Examenul radiologic*** panoramic al abdomenului este puțin util, dar poate oferi informații în colecistita emfizematoasă (colecist cu aer).

***Tomografia computerizată*** se indică în cazul acutizărilor frecvente care evoluează fără tablou inflamator (vezi tabelele 4, 5).

**Tabelul 4.**

*Date de la CT în colecistita acută.*

| ***CRITERII MAJORE*** |
|---|
| **1.** tumefiarea peretelui veziculei biliare; |
| **2.** halou în jurul colecistului sau edemul lui; |
| **3.** extinderea inflamației la fosa vezicală; |
| **4.** colecții lichidiene în jurul colecistului în absența ascitei; |
| **5.** prezența gazelor intramural; |
| **6.** edemul mucoasei. |
| ***CRITERII MINORE*** |
| **1.** distensia veziculei biliare >5cm; |
| **2.** stază biliară. |

*Diagnostic tomografic pozitiv* (vezi tab. 4):

- ***2 criterii majore*** *sau*
- ***1 criteriu major și 2 criterii minore.***

**Diagnosticul diferențial**

Presupune excluderea patologiilor: pancreatita acută, litiaza biliară, refluxul duodenogastral, gastrita și/sau duodenita acută, ulcerul gastroduodenal, dispepsia funcțională, hepatita acută A, B, C, D, E, abcesul hepatic (piogen, amebian), pielonefrita acută, pneumonia bazală pe dreapta, pleurezia, litiaza renală, apendicita acută (vezi tabelul 6).

**Conduita terapeutică**

*Principiile terapeutice inițiale includ:*

- repaus la pat, cu aplicarea pungii cu gheață pe rebordul costal drept;
- terapia antalgică și antispastică;
- terapie de rehidratare conform principiilor generale (vezi „Deshidratarea și alte dereglări ale echilibrului hidric, electrolitic și acido-bazic");
- terapia antibacteriană;
- la necesitate – antipiretice.

**Tabelul 6.**

*Diagnosticul diferențial al colecistitei acute.*

| *NOSOLOGIA* | *PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI PARACLINICE* |
|---|---|
| ***Colecistita acută*** | • Durează mai mult de 6 ore, specific în hipocondrul drept, caracter de colică, însoțită de febră, leucocitoză.<br>• Examenul ecografic. |
| ***Colica biliară*** | • Durează 4-6 ore, crește rapid în intensitate, apoi în platouri, paroxismală, iradiază în zona subscapulară dreaptă.<br>• Examenul ecografic. |
| ***Dispepsia*** | • Greață, balonare, eructații, intoleranță la alimentele grase.<br>• Examenul endoscopic superior. |
| ***Ulcer duodenal*** | • Durere postprandială, la 2 ore, atenuată de antiacide.<br>• Examenul endoscopic superior. |

***Regimul igienodietetic.*** Recomandările dietetice în afecţiunile veziculei biliare diferă în funcţie de evoluţie (vezi tabelul 7). Cele 2 strategii disponibile includ managementul CA şi măsurile de prevenţie în colecistita cronică.

- *perioada acută prevede:* repaus digestiv de 1-2 zile, pentru a evita stimularea inutilă a sistemului biliar; hidratare orală adecvată; regimul de activitate nu este influenţat de evoluţia colecistitei.
- *rolul alimentaţiei:* să contribuie la diminuarea fenomenelor inflamatorii; să prevină staza biliară din canalele cistice; să evite formarea de calculi biliari.

**Tabelul 7.**

*Produsele alimentare permise şi interzise în colecistita acută.*

| PRODUSE | PERMISE | INTERZISE |
|---|---|---|
| **Carne** | – fără grăsime, de vacă, viţel, pasăre, iepure de casă; | – grasă, sărată, afumată, mezeluri, bulion, vînat; |
| **Peşte** | – alb slab; | – gras, sărat, afumat, conserve de peşte; |
| **Lactate** | – smîntînă, frişcă, brînză proaspătă de vaci; | – caşcaval, lapte bătut, iaurt, chefir; |
| **Făinoase** | – griş, orez, fulgi de ovăz, paste făinoase; pîine (de o zi), cozonac uscat, biscuiţi; | – pîine albă proaspătă, pîine neagră; |
| **Dulciuri** | – zahărul sau mierea sunt permise în cantitate mică, adăugate în ceai; | – marmelada, dulceaţa, mierea, ciocolata, cacao, foietaje, prăjituri cu cremă; |
| **Fructe** | – în stare coaptă; | – crude sau acre, fructele cu sîmburi (nuci, alune, macul); |
| **Legume şi zarzavaturi** | – fragede, cu celuloză moale: morcovi, dovlecei, spanac, salată verde, cartofi (fierţi, copţi sau pireu, dar nu prăjiţi); | – crude, zarzavaturi fibroase, cu celuloză dură (castraveţi, ridiche, sfeclă, varză albă, varză roşie, fasole uscată, ma-zăre uscată, ciuperci, vinete, roşii, legume picante (ceapă, usturoi, ardei iute), murături; |
| **Băuturi** | – ceaiuri, apă minerală plată; | – băuturi acidulate, alcool, cafea; |
| **Condimente** | – nu sunt permise. | – piper, ardei iute, hrean, muştar, dafin, oţet, murături. |

**NB! Medicaţia antalgică** nu prevede preparate de tipul opiaceelor, deoarece induc spasmul sfincterului Oddi, condiţionînd colestaza, agravînd evoluţia. Sunt recomandate:

***Papaverina***

*Forma de livrare:*

- comprimate 10 mg, 20 mg, 40 mg;
- soluţie injectabilă 40mg/2ml.

*Doza:*

- *< 12 ani:* 0,2-0,3mg/kgc/zi, *i/m, i/v,* 2-3 prize;
- *> 12 ani:* 10-20 mg, *i/m, i/v,* 2-3 prize.

***Drotaverina*** – spasmolitic miotrop de tip papaverinic, însă cu acţiune mai puternică şi mai prelungită;

*Forma de livrare:*

- comprimate 40 mg, 80 mg;
- soluţie injectabilă 40mg/2ml, 2 %/2ml.

*Doza:*

- *< 6 ani:* 10-20 mg, *per os, i/m, i/v,* 1-2 prize;
- *6 – 12 ani:* 20 mg, *per os, i/m, i/v,* 1-2 prize;
- *> 12 ani:* 40-80 mg, *per os, i/m, i/v,* 1-3 prize.

**Tratamentul etiologic** prevede administrarea de antibiotice.

***Obiectivele terapiei antibacteriene*** sunt să se administreze în funcţie de antibioticogramă; să se cumuleze în bilă şi să sterilizeze suficient bila şi intestinul; să nu fie metabolizat de ficat şi să nu prezinte hepatotoxicitate; să posede un spectru larg de acţiune; antiboticele se administrează chiar şi cînd infecţia nu este suspectată, la cei cu: diabet zaharat, imunodeficienţe, pentru profilaxia complicaţiilor septice pacienţilor supuşi colecistectomiei.

**Ampicilina**

*Forma de livrare*:
- comprimate 250 mg, 500mg;
- capsule 250 mg, 500mg;
- pulbere parenterală de 250mg, 500mg, 1000mg în flacoane.

*Doza:*
- 50 mg/kgc/zi, *per os*, 3-4 prize.

**Piperacilina**

*Formele de livrare*:
- pulbere parenterală de 1g, 2g, 3g, 4g, în flacoane.

*Doza:*
- 75mg/kgc/zi, *i/m*, 4 prize.

**Clindamicina**

*Forma de livrare*:
- capsule 150 mg, 300 mg;
- soluţie injectabilă 300mg/2ml, 600mg/4ml.

*Doza:*
- 15-40 mg/kgc/zi, *i/v*, 3-4 prize.

***Derivaţii imidazolului***

**Metronidazolul**

*Forma de livrare*:
- soluţie perfuzabilă 0,5 %-100ml, 0,9 %-200ml;
- comprimate de 200 mg, 250 mg, 500 mg;
- capsule 250 mg.

*Doza:*
- *doza de inducere:* 15 mg/kgc/zi, *i/v*, timp de 1oră;
- *doza de menţinere:* 7,5 mg/kgc/zi, *i/v*, timp de 1oră, 3-4 prize;
- *doza maximă:* 4 g/zi.

***Antipireticele***

**Paracetamol**

*Forma de livrare:*
- comprimate 200 mg, 500 mg;
- supozitoare 50 mg, 125 mg, 250 mg;
- sirop 50 ml, 100 ml (120 mg/5 ml);
- sirop 120 ml, 80 mg/2,5 mlşi 150 mg/5 ml.

*Doza:*
- 10-15 mg/kgc/zi, *per os*;
- doza poate fi repetată la interval de 4-6 ore.

**Ibuprofen**

*Forma de livrare:*
- comprimate 200 mg, 400 mg, 600 mg;
- capsule 200 mg, 300 mg, 400 mg, 800 mg;
- drajeuri 200 mg;
- suspensie pediatrică 100 mg/5ml – 110 ml, 125 mg, 250 mg.

*Doza:*
- *6 luni – 12 ani: dacă temperatura:*
  - **< 39°C:** 5 mg/kgc, *per os*;
  - **> 39°C:** 10 mg/kgc, *per os*.
- doza poate fi repetată la interval de 4-6 ore.

**Tratamentul chirurgical** se indică cazurilor care nu răspund favorabil la tratamentul conservativ sau care asociază complicaţii precum hidropsul vezicular (complicaţia formei catarale), gangrena sau empiemul vezicular (complicaţia formei flegmonoase).

**Evoluţia** este favorabilă, cu involuţia manifestărilor clinice în 7-10-14 zile, durata ameliorării variind în funcţie de forma clinico-anatomică şi tratamentul adecvat la timpul oportun.

**Complicaţiile**

Colecistita acută este o patologie cu riscul de a dezvolta complicaţii: pancreatită acută, colangită, hidrops vehicular, perforaţia veziculară, fistule biliare, ileus biliar, peritonită localizată/generalizată, calcifierea intramurală a veziculei biliare.

**Pronosticul** este favorabil.

# Colecistita cronică

**Definiţie**

***Colecistita cronică*** este inflamaţia primară sau secundară a veziculei biliare.

**Epidemiologie**

La copii, colecistita cronică şi colangita reprezintă circa 80-95% din afectările cronice ale veziculei şi căilor biliare.

**Etiopatogenie**

*Cauze infecţioase:* bacteriene (*Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Clostridium*), parazitare (*Giardia Lamblia*).

*Cauze neinfecţioase:* dereglări de motricitate ale veziculei biliare, reacţii alergice în diateza atopică, calculi biliari, maladiile de sistem (Boala Kavasaki), maladiile inflamatorii ale intestinului (boala Crohn, mai rar colita ulceroasă), vasculite.

**Manifestările clinice**

*La sugari şi copiii mici* sunt dominate de subfebrilitate şi semne de intoxicaţie (scăderea poftei de mîncare, vărsături, nelinişte).

*Pentru copiii mai mari* sunt caracteristice durerile abdominale periodice, fără localizare specifică, cu evoluţie în pusee, la care se asociază greţuri, fatigabilitate. La implicarea colangitei apar dureri persistente în rebordul drept cu senzaţie de greutate, meteorism, vărsături, constipaţii şi uneori diaree. Durerile abdominale devin difuze, intense, rareori cu iradiere subscapulară. Perioadele de acutizare pot fi însoţite de febră, frisoane.

**Diagnosticul**

***Examenul ecografic*** arată o veziculă biliară cu pereţii îngroşaţi mai mult de 2,5mm, deformaţi, măritã sau micşorată în dimensiuni, cu conţinut neomogen (vezi „Colecistita acută").

***Testele biochimice*** atestă în fază acută hiperbilirubinemie, la asocierea colangitei se majorează FA, LDH, lipazemia, amilazemia.

***Hemoleucograma*** în episodul acut arată leucocitoză cu neutrofilie VSH mărit, mai rar anemie. În faza de regresiune – leucocitele pot fi chiar micşorate, iar de cele mai dese ori nu sunt schimbări caracteristice.

***Examenul sumar al urinii*** nu este specific pentru boală, dar valoros pentru diferenţierea durerii abdominale.

***Examenul coproparazitologic*** poate evidenţia steatoree, prezenţa acizilor biliari, este necesar pentru diagnosticul invaziei de helminţi, larvele cărora pot migra şi în ductul cistic.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare (*Giardia Lamblia, Toxocara, Ascaride, etc.*).

***Însămînţarea bilei*** uneori este necesară pentru aprecierea agentului cauzal.

***Examinarea microscopică a bilei*** are importanţă pentru diagnostic, cînd în porţiunea B a bilei se depistează incluziuni mucoase, leucocite şi epiteliu celular.

***Examinarea biochimică a bilei*** arată micşorarea lizocimului şi a bilirubinei, creşterea proteinelor, globulinelor, proteinei-C reactive, fosfatazei alcaline.

***Examenul endoscopic*** este necesar, pentru că uneori colecistita cronică este însoţită de inflamaţii şi/sau ulceraţii ale mucoasei gastroduodenale.

***Colecistografia*** în dereglările de motilitate poate arăta un colecist dilatat, deplasat inferior, cu evacuare încetinită sau cu umbră micşorată în dimensiuni, cu intensitate măritã, de formă ovală sau sferică, cu evacuare accelerată.

***Proteina C-reactivă, CIC, ASL-O*** pentru definitivarea implicării cauzelor imune.

**Tratamentul**

***Regimul igieno-dietetic*** în puseele de acutizare respectă principiile prevăzute în colecistita acută. În perioadele de remisiune sunt importante evitarea excesele prandiale,

care dereglează ritmul fluxului biliar şi provoacă durere prin spasmul căilor biliare.

- *măsuri de prevenţie a acutizărilor:*
  - mese fracţionate, 5-6 ori în zi, în cantităţi mici, la unele şi aceleaşi ore;
  - micşorarea valorii calorice din contul lipidelor şi glucidelor.

***Tratamentul medicamentos*** prevede drenaj biliar, tratamentul puseului acut şi tratamentul maladiilor de bază.

*Acidul ursodeoxicolic* este un acid biliar care face parte din circulaţia enterohepatică şi datorită moleculei hidrofile pe care o conţine nu este toxic. Administrat intern măreşte solubilitatea colesterolului în ducturile biliare, scade concentraţia bilei asigurîndu-i o excreţie eficientă prin sistemul ductal intra- şi extrahepatic. Contribuie la îmbogăţirea bilei cu acizi biliari şi reduce litogenitatea ei. În acelaşi timp scade efectele detergente ale sărurilor biliare, limitînd acţiunea citotoxică a acestora asupra hepatocitelor. La administrarea sistematică a ursosanului, în bilă se schimbă raportul acizilor biliari: acidul ursodeoxicolic înlocuieşte acizii biliari toxici (acidul colic, litocolic, deoxicolic) cu prevalare în raport de circa 48%.

**Acidul ursodeoxicolic**

*Forma de livrare:*

- capsule 250mg.

*Doza:*

- 10-15 mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză, seara;
- se administrează la circa 1-2 săptămîni de la ameliorarea clinicii.

***Tratamentul puseului acut*** prevede medicaţia antalgică şi în caz de necesitate antipiretice şi antibiotice (vezi „Colecistita acută").

**Tratamentul chirurgical** este foarte rar la copil şi se indică în caz de hidrops, empiem şi gangrenă veziculare.

# Diskinezia veziculei biliare şi/sau a căilor biliare principale

**Definiţie.** ***Diskinezia biliară*** este o dereglare funcţională a căilor biliare extrahepatice, cu sau fără modificări organice locale.

Dishinezia biliară (DB) nu este admisă de către toţi autorii ca o entitate nosologică, fiind considerată un sindrom fiziopatologic secundar unor afecţiuni organice biliare sau extrabiliare. Majoritatea DB sînt secundare. În practica medicală diagnosticul de DB este stabilit abuziv.

**Scurt istoric.** Hipotonia veziculei biliare (colecistatonia) a fost descrisă primar de Chiray şi Pavel, în 1925, iar hipertonia veziculară (vezicula iritabilă) de Albot, în 1945.

**Clasificare**

***Diskinezia veziculei biliare:*** hipo- şi hipertonia veziculei biliare.

***Diskinezia căilor biliare principale:*** hipo- şi hipertonia sfincterului Oddi.

**Etiologia** diskineziei biliare este plurifactorială:

- *afecţiuni ale căilor biliare*: colecistita, litiaza, malformaţii, sindromul postcolecistectomie.
- *afecţiuni extrabiliare:* gastroduodenita, ulcerul gastroduodenal, pancreatita, colita, apendicita cronică, anexita;
- *factorul alimentar;*
- *dereglări neurovegetative.*

**Patogeneza.** În DB se produce fie o dereglare de evacuare (diskinezie) sau/şi a tonusului (distonie) a căilor biliare.

**Manifestările clinice**

**Hipotonia veziculei biliare** se caracterizează prin *sindrom dispeptic biliar*: anorexie faţă de grăsimi, greaţă şi vărsături bilioase, senzaţie de greutate în hipocondrul drept, constipaţie alternînd cu diaree.

**Hipertonia veziculară** asociată cu spasmul sfincterului Lutkens, se manifestă prin: colici biliare (după alimente colecistokinetice) şi diaree intraprandială (evacuarea veziculei biliare).

**Hipotonia sfincterului Oddi** (insuficienţa oddiană) se întîlneşte mai frecvent la copii cu colecistectomie, manifestîndu-se prin sindrom dispeptic biliar şi diaree persistentă de culoare verzuie (eliminare continuă de bilă).

**Hipertonia sfincterului Oddi** se asociază şi cu spasmul sfincterului Lütkens, manifestîndu-se prin colică biliară, subicter şi febră (angiocolită în pusee).

**Diagnosticul**

***Examenul ecografic*** apreciază forma, dimensiunile, pereţii, ecogenitatea, dar şi funcţia motorie a veziculei biliare.

***Testele biochimice*** prin determinarea nivelului de bilirubină, AST, ALT, GGTP, amilaza.

***Examenul endoscopic*** exclude patologia gastrointestinală.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu afecţiuni biliare organice: malformaţii, colecistita, litiaza, angiocolita şi afecţiuni extrabiliare: gastroduodenita, ulcerul gastroduodenal, pancreatita cronică, hepatita cronică.

**Tratamentul**

***Regimul igienodietetic*** este recomandat în dependenţă de tipul diskineziei:

*DB hipertone* – evitarea produselor colecistokinetice (grăsimi, ouă, sosuri, ciocolată), care declanşează colica biliară.

*DB hipotone* – administrarea produselor colecstokinetice şi ulei vegetal 1-2 linguri, înaintea micului dejun, favorizînd evacuarea veziculei biliare.

***Tratamentul medicamentos***

*DB hipertonă* – antispastice (vezi „Colecistita acută")

*DB hipotonă* – echilibrante neurovegetative (vezi „Dereglările gastrointestinale funcţionale").

# Litiaza biliară

**Definiţie**

***Litiaza biliară*** (LB) este prezenţa calculilor în vezicula biliară şi/sau căilor biliare.

**Epidemiologie**

Deşi litiaza veziculei biliare a fost considerată o patologie specifică pentru adulţi, incidenţa a crescut în ultimele decenii şi printre populaţia pediatrică, estimîndu-se o prevalenţă de 1,9% pentru calculi biliari şi 1,46 % pentru sladjul biliar.

În 1992, Conferinţa Institutelor Naţionale de Sănătate din SUA a stabilit prin consens că: aproximativ 10% dintre persoanele cu colelitiază dezvoltă o simptomatologie specifică în primii 5ani după ce au fost diagnosticaţi ocazional. În 1995 „The Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiazis" constată că pacienţii iniţial asimptomatici au o probabilitate de 25,8% de a dezvolta clinică pînă la10 ani şi de 0,5-3% după 10ani.

Apartenenţa tipurilor de calculi biliari la copii diferă de populaţia adultă, la ei cel mai frecvent tip de calculi sunt cei *pigmentari negri* (48%), urmaţi de *calculii de calciu* (24%); *calculi de colesterol* (21%); *calculii pigmentari maronii sau bruni* (3%); *calculii mixşti* (5%).

La pubertate frecvenţa LB este semnificativ mai mare la fete decît la băieţi cu un raport de 4/1.

**Etiologie**

În aparţia LB sunt implicaţi diverşi factori, ce favorizează litogeneza, dar diferă de tipul de calculi.

***Factorul genetic*** este implicat în 30% dintre cazurile de litiază, prin gena ABC G5/G8 ce controlează sinteza transportorului colesterolului în bilă, favorizînd astfel formarea calculilor.

Massoc, 2002 a raportat existenţa LB în perioada intrauterină, cu dispariţia spontană postnatal, au fost descrise şi cazuri, de litiază neonatală legată de administrarea excesivă de calciu la femei în timpul sarcinei.

Alte cauze sunt: anemiile hemolitice, fibroza chistică, sindromul intestinului scurt, sindromul Down, stenoza pilorică, chistul de coledoc, sarcina (creşterea sarcinei la adolescente), administrarea antibioticelor (în special a ceftriaxonei), contraceptivelor (de la vîrste tot mai mici). Cauze rare sunt boala Wilson, deficitul de alfa-1-antitripsina (în special fenotipul ZZ), tirozinemia, iar frecvenţa cazurilor la copiii cu drepanocitoză (siklemie) este dublă.

Factorii de risc sunt insuficienţa renală acută, repausul alimentar prelungit, diete sărace în calorii şi pierderea rapidă în greutate.

**Patogeneza**

Bila este constituită din apă - 95% şi cantităţi mici de substanţe organice, iar litogeneza are loc cînd lipidele insolubile sau sărurile anorganice secretate de ficat nu pot fi solubilizate de acizii biliari.

***Calculii pigmentari negri*** se formează în funcţie de prezenţa sau lipsa hemolizei. La copii cu hemoliză cronică sau alimentaţie parenterală secreţia de acizi biliari şi de fosfolipide este nemodificată, dar capacitatea lor de solubilizare este depăşită de nivelul crescut de bilirubină neconjugată, formîndu-se astfel calculii pigmentari negri, numiţi şi „metabolici", iar la copiii fără hemoliză litogeneza este determinată de hipersecreţia de mucină şi prezenţa proteinei-fixatoare de calciu, fără implicarea teoriei hipomotilităţii veziculare.

***Calculii de calciu*** sunt favorizaţi de administrarea excesivă de calciu la femeii în timpul sarcinei.

***Calculii de colesterol*** se formează exclusiv în vezicula biliară, prin precipitarea cristalelor de monohidrat de colesterol din bila suprasaturată în colesterol şi migrează în ducturile biliare.

***Calculii pigmentari maronii sau bruni (infecţioşi)*** se formează în căile biliare extraveziculare, ulterior stazei/obstrucţiei căilor biliare asociate cu infecţie, şi mai rar în dereglarea proceselor metabolice din componenţa bilei. În raport cu calculii colesterolici şi calculii pigmentari negri, ce se formează în bila sterilă calculii bruni conţin bacterii Gram negative (E. Colli, Klebsiella) sau anaerobe (Clostridium, Bacteroides).

***Calculii mixşti*** includ toate mecanimele etiopatogenetice şi se complică cu colonizarea bacteriană şi inflamaţia veziculei biliare.

În cazul litiazei fetale este emisă ipoteza că hemoglobina transformată în bilirubină traversează bariera placentară crescînd nivelul bilirubinei indirecte fetale, alţi autori sugerează că avansarea nivelului seric de estrogeni duce la creşterea excreţiei de colesterol.

***Pseudocalculii*** se pot forma la administrarea unor medicamnete (în special la Ceftriaxon), datorîndu-se eliminării predominant biliare a antibioticului. Concentraţia sa în bilă poate ajunge de 200 de ori mai mare decît cea sericâ. Ceftriaxona suprasaturată se combină cu calciul şi se precipită. Frecvent, la pseudocalculii biliari se asociază şi calculii nefro-ureterali, antibioticul precipitîndu-se şi în uri-nă.

**Morfopatologie**

Aspectul macroscopic al veziculei biliare variază, în funcţie de gravitatea procesului şi de momentul examinării.

În formele uşoare se evidenţiază o veziculă mărită în volum, asociată cu vasodilataţie şi edem, iar în formele severe, vezicula este în tensiune, de culoare verzuie-albăstruie, cu congestia vaselor subseroase.

Microscopic se relevă edem, infiltrat monocitar, rar cu neutrofilie, şi mai rar necroză.

Numărul şi dimensiunile calculilor sunt variabile, dimensiunea fiind în raport direct cu numărul. Calculul solitar poate avea dimensiuni de 1-6 cm, iar microcalculii, „sludge biliar" sau „nămolul" sunt calculi foarte mici, într-un număr variabil.

*Calculii pigmentari negri* sunt constituiţi din bilirubinat de calciu în 30-90%, fosfat, carbonat de calciu şi doar în circa 10% colesterol. Sunt mici, multipli, de dimensiuni egale, lucioşi.

*Calculii pigmentari bruni* sunt compuşi din săruri de calciu, acid stearinic, acid lecitinic, acid palmitic. Sunt în număr mic, de culoare brună, cu suprafaţă neregulată şi sunt mai moi, datorită conţinutului mai crescut de colesterol.

*Calculi de colesterol* sunt formaţi în 70-100% din colesterol, săruri de calciu, glicoproteine, au culoare alb-gălbuie sau albă-cristalină. Pot fi solitari sau multipli şi aspect variabil. Calculii colesterolici au un miez format din bilirubinat de calciu.

*Calculii mixti* conţin colesterol, bilirubină şi carbonat de calciu în cantităţi diferite, sunt multipli, de culoare galben-brună.

**Manifestările clinice**

Clinica LB la copii este diversă în dependenţă de vîrstă, 97-99% din copii sunt asimptomatici, fiind stabiliţi ocazional, prin examne-nul ecografic şi doar 1-3% din pacienţi prezintă manifestări clinice, debutînd ca colică biliară.

***Debutul colicii biliare*** poate fi *acut*, copilul devine agitat, nu-şi găseşte locul sau preia o poziţie antalgică pentru a suprima accesul de durere şi *insidios* durerea de obicei debutează treptat cu o săptămînă înainte de prezentare la medic.

***Caracterul durerii.*** La *sugari şi copiii mici* – durerea este percepută ca colică abdominală sau disconfort abdominal, ei devin iritabili şi refuză alimentaţia; iar *copiii mai mari* au o durere colicativă, severă, intensă, surdă, sîcîitoare, difuză, apăsătoare, nedeterminată (sindromul flancului drept – senzaţia de disconfort).

***Localizarea durerii*** este diversă: epigastru, hipocondrul drept, periombilical, difuză.

***Iradierea durerii***, *la copiii mai mari* durerea iradiază în omoplatul drept, interscapular (*semnul Collins*), regiunea cervicală dreaptă, hemitoracele drept.

***Intensitatea durerii*** poate fi permanentă, constantă, episodică, instabilă, poate alterna cu episoade de acutizare şi remisiune, iar în perioadele intercritice copiii se consideră sănătoşi.

***Durata durerii*** se poate prelungi de la cîteva minute pînă la cîteva ore (1-5ore), durerea creşte costant peste 10-20minute şi apoi dispare treptat.

***Exacerbarea durerii*** se întîmplă la efort fizic, ridicarea greutăţilor, mers rapid, alergare, sărituri, poate fi sau nu legată de mesele copioase.

***Fenomene asociate*** sunt frisoane, subfebrilitate/febră, subicterul/icterul mucoaselor şi pielii, flatulenţă.

***Sindromul dispeptic*** poate fi prezent între crize sau poate însoţi colica biliară, constînd din: anorexie, senzaţie de amar, vărsături bilioase, dureri.

Copii simptomatici, cu obstrucţia căilor biliare în 50% cazuri prezintă triada Charcot reprezentată de: durere abdominală, frisoane, febră şi icter.

**Examenul obiectiv**

***Aspectul fizic al pacientului*** exprimă o faţă suferindă, cu o poziţie în decubit dorsal sau drept, flexînd gambele şi aducînd genunchii spre abdomen necedînd la schimbări poziţionale sau defecaţie, în decubit stîng durerea se intensifică.

***Palparea abdomenului*** relevă sensibilitate în flancul drept, rigiditate sau *defans muscular* în epigastru şi hipocondrul drept, semnele Murphy, Ortner, Myussi-Georgievsky pozitive.

***Semnul Murphy*** constituie accentuarea durerii în hipocondrul drept la presiunea peretelui abdominal pe dreapta în timpul inspirului profund, fiind un criteriu de iritare indirectă a colecistului inflamat.

***Semnul Ortner*** remarcă apariţia durerii la percuţie pe rebordul costal drept şi este un criteriu de iritare directă a colecistului inflamat.

***Semnul Myussi-Georgievsky*** (semnul nervului frenic) apariţia durerii la apăsarea între picioruşele muşchiului sternocleidomastoidian şi este un *punct dureros reflex situat în partea dreaptă a corpului.*

**Diagnosticul**

***Examenul ecografic*** poate depista structuri ecogene cu umbră conică, la copii, calculii biliari pot fi unici sau multipli, ca regulă de dimensiuni mici, „flotanţi". Este mai dificilă depistarea calculilor biliari din istmul veziculei biliare, a celor ce însoţesc alte ecostructuri: polipi şi chisturi intravezicali şi pericolecistita, concrementele din sistemul canalicular, care pot fi puşi în evidenţă doar prin dilatarea ducturilor biliare – uşor confundată cu anomaliile căilor biliare, în special a chisturilor de coledoc.

***Hemoleucograma*** nu este sugestivă pentru însuşi diagnosticul de LB, dar poate fi informativ în cazul complicaţiei cu o colecistită acută.

***Examenul sumar al urinii*** pentru diferenţierea diagnostică a sindromului dolor.

***Examenul coproparazitologic*** poate evidenţia steatoree, prezenţa acizilor biliari, este necesar pentru diagnosticul invaziei de helminţi, larvele cărora pot migra şi în ductul cistic.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare (*Giardia Lamblia, Toxocara, Ascaride, etc.*).

***Testele biochimice*** nu sunt informative pentru diagnosticul de LB, dar pot fi evocatoare pentru depistarea cauzelor litogene prin aprecierea trigliceridelor, colesterolului, FA, bilirubinemiei, ALAT, ASAT, GGTP, lipazemici, glucozei.

***Examenul radiologic*** pentru diagnosticul calculilor veziculei biliare, în pediatrie, este solicitat din ce în ce mai rar. Concrementii biliari care conţin calciu pot fi vizualizaţi la un clişeu radiologic panoramic al abdomenului. În cazul calculilor radioopaci se utilizează colangiocolecistografia peroral, intravenoasă sau de irigare cu diferite substanţe de contrast: bilimin, bilignost, acid iopanoic (ipognost), acid iomoglamic (falignost). Diagnosticul de colecistită calculoasă este stabilit în baza defectelor de umplere cu substanţă de contrast. După părerea unor exploratori o astfel de metodă permite nu numai aprecierea prezenţei calculilor, dar şi a compoziţiei lor. Astfel, calculii de colesterol plutesc deasupra masei contrastante, au densitate redusă şi contur incert. Calculii mieşti (din colesterol, pigmenţi şi calciu) au o densitate mare, ca regulă sunt multipli, se plasează de asupra masei contrastante, iar volumul lor nu este mai mic de 0,3 cm. Adesea rezultatele

coleciștografiei pot fi negative, cînd lipsește contrastarea veziculei biliare datorită inflamației mucoasei biliare, ocluziei ducturilor biliare, schimbărilor cicatriceale, obturației calculoase sau reducerii funcției de sinteză proteică a ficatului.

Contraindicațiile colangiocistografiei sunt sensibilitatea pentru preparatele iodocompo-nente și deteriorarea funcțiilor hepatice.

***Colecistopancreatografia retrogradă*** în ultimii ani se utilizează pe larg la copiii cu calculi biliari, în special, pentru alegerea conduitei chirurgicale: utilizarea tehnicii endoscopice sau a metodei laparoscopice. Avantajul metodei constă în administrarea substanțelor de contrast direct în căile biliare cu posibilitatea reală de a evidenția calculii pe tot parcursul căilor biliare, vezicula biliară, pasajele biliare mici.

Rolul colecistopancreatografiei retrograde crește mult în practica pediatrică, deoarece practic fiecare ale 3-lea copil cu colelitiază face și calculi ale ducturilor biliare. Metoda permite și diagnosticul anomaliilor anatomice ale veziculei și căilor biliare.

Evaluarea copiilor prin această metodă exclude necesitatea altor tehnici radiologice: colegrafia, hepatobiliscintigrafia, tomografia computerizată, iar în combinare cu examinarea ecografică, aceasta poate aprecia practic toate dilemele diagnostice pentru maladiile sistemului biliar.

***Scintigrafia hepatobiliară*** nu are importanță practică pentru diagnosticul calculilor biliari, dar oferă posibilitatea recunoașterii timpurii a dereglărilor funcției de captare și excre-ție a ficatului, permite evaluarea funcției sfincteriene, inclusiv a sfincterului *Lutkens*. Metoda este indicată în cazul disfuncțiilor hepatice importante și în anomaliile căilor biliare pentru a decide principiile curative.

***Tomografia computerizată*** permite vizualizarea colecistului, oferind indirect parametrii, de dimensiune, formă și volum.

**Diagnosticul diferențial**

Afecțiunile ce necesită a fi diferențiate de LB, și în special de colica biliară prezentă în cadrul acesteia sunt: colecistita acută și/sau cronică; colangita, colestaza; icter neonatal; hepatita acută; boala de reflux gastroesofagian; gastrita acută și/sau cronică; ulcerul gastric și/sau duodenal; pancreatita acută și/sau cronică; pneumonia bazală pe dreapta; maladii inflamatorii cronice intestinale; litiaza renală; apendicita acută.

Diagnosticul diferențial impune excluderea altor cauze, la sugar și copil, de:

- *vărsături recurente*: refluxul gastroesofagian și esofagita, hepatopatii, gastroenterite, toxiinfecții alimentare, migrene cu manifestari vegetative, migrena abdominală, vărsăturile ciclice.
- *icter:* anemii hemolitice, dar care pot predispune la colelitiază, hepatite, anomalii ale căilor biliare (atrezie, hipoplazie).

Luînd în considerație, că patologia sistemului nefro-urinar este destul de răspîndită printre copii, necesită diferențierea colicii biliare, de colica renală (vezi tabelul 1).

**Tabelul 1.**

*Diagnosticul diferențial al colicii biliare de colica renală.*

| *CRITERIILE DE DIFERENȚIERE* | *COLICA BILIARĂ* | *COLICA RENALĂ* |
|---|---|---|
| ***Acuze*** | - durere abdominală. | - durere abdominală, lombară. |
| ***Localizarea durerii*** | - epigastru;<br>- hipocondrul drept;<br>- periombilical;<br>- regiunea piloroduodenală;<br>- retrosternal în 7% cazuri. | - periombilical;<br>- regiunea lombară;<br>- infraabdominal. |
| ***Durata*** | - de la 30minute pînă la 6ore. | - < 30minute pînă la 3-18ore. |
| ***Iradierea*** | - omoplatul drept;<br>- regiunea cervicală dreaptă;<br>- intrescapular;<br>- hemitoracele drept. | - în flancuri,<br>- pelvis, organele genitale externe;<br>- partea internă a coapsei. |

| | | |
|---|---|---|
| ***Debutul*** | - acut, progresiv, atinge intensitatea maximă în termen de 30-60minute. | - atinge intensitatea maximă în termen de < 30 minute de la debut şi se menţine > 6ore. |
| ***Fenomene asociate*** | - greaţă, vomă. | - greaţă, vomă;<br>- disurie, polakiurie, tenesme vezicale, hematurie. |
| ***Intensitatea durerii*** | - severă, prelungită, surdă;<br>- colicativă, constantă. | - paroxistică sau severă;<br>- colicativă;<br>- constantă, continuă, surdă. |
| ***Factori agravanţi*** | - mesele copioase;<br>- efortul fizic, mersul rapid. | - efortul fizic, ridicarea greutăţilor, mersul îndelungat;<br>- schimbarea poziţiei corpului. |
| ***Timtul apariţiei*** | - frecvent în timpul nopţii; trezind pacientul din somn. | - apare în plină sănătate;<br>- dimineaţa devreme sau noaptea, trezind pacientul din somn;<br>- cînd apare în timpul zilei debutul este lent şi insidios. |
| ***Ameliorarea durerii*** | - analgezice, antispastice. | - analgezice;<br>- AINS;<br>- spasmoliticele. |

**Conduita terapeutică**

***Tratamentul medicamentos***

Managementul de conduită terapeutică a copiilor cu LB este în funcţie de forma clinică.

*În forma latentă* obiectivele terapeutice constau în solubilizarea calculilor, majorarea sintezei şi secreţiei acizilor biliari, micşorarea sintezei şi secreţiei colesterolului, prevenirea migrării calculilor biliari şi a complicaţiilor care survin în urma migrării lor.

În *puseul acut* se administrează terapia antalgică şi spasmolitică (Papaverina, Drotaverina), în caz de necesitate antipiretice, antibiotice (vezi „Colecistita acută").

***Terapia de solubilizare a calculilor***

**Acidul ursodeoxicolic**

*Litoterapie reuşită* este asigurată de natura colesterolică a calculilor; de respectarea regimului alimentar bogat în fibre alimentare; instituirea terapiei medicamentoase pînă la calcificarea calculilor; *m*prezenţa calculilor de pînă la 10mm; contractilitatea adecvată a colecistului; permeabilitatea căilor biliare; ductul biliar comun să nu conţină calculi; absenţa procesului inflamator în căile biliare.

*Precauţii:* necesită monitorizare lunară în primele 3 luni; apoi trimestrială prin aprecierea nivelului seric al bilirubinei, GGTP, ALT, FA; o dată la 6 luni examenul ecografic.

*Forma de livrare:*

– capsule 250 mg.

*Doza:*

- 8-10 mg/kg corp/zi, *per os*, 1 priză, seara.

*Durata tratamentului* – 1 an.

**Tratamentul chirurgical.** În forma simptomatică, se impune, dacă timp de trei zile puseul acut nu răspunde la tratamentul medicamentos, iar în forma latentă sunt pacienţii cu calculi biliari mai mari de 2cm în diametru; pacienţii cu veziculă biliară nefuncţională sau calcificată, crescînd riscul de dezvoltare a carcinomului veziculei biliare; prezenţa leziunilor măduvei spinării sau neuropatii senzoriale ce afectează abdomenul şi copii cu drepanocitoză, în care distincţia între criza dureroasă şi colecistită poate fi dificilă.

*Colecistectomia laparoscopică* este o metodă eficientă, cu o rată minimă de complicaţii postoperatorii, un studiu multicentric a raportat prezenţa sindromului

postcolecistectomic la doar 4,7% dintre pacienți [Siddiqui, 2008]. Contraindicațiile colecistectomiei laparoscopice constituie obezitatea, riscul înalt pentru anestezie

**Evoluția** LB se distinge prin 4 etape:
- litogeneza, în condiții ce favorizează formarea calculilor biliari;
- calculi biliari asimptomatici;
- calculi biliari simptomatici, prin episoade de colici biliare;
- complicațiile colelitiazei.

**Complicațiile**

*Complicațiile prin afectarea peretelui vezicular* pot fi colecistită acută și cronică, peritonită localizată sau generalizată, ileusul biliar, fistule interne: bilio-biliare, bilio-generală; semne de perforare a veziculei biliare: abces, fistulă, peritonită; calculi biliari gigantici, afecțiuni maligne suspectate; hipertensiune portală, coagulopatii severe, digestive, fistule externe, cancer al veziculei biliare.

*Complicațiile migrării calculilor* sunt hidrops vezicular, litiază coledociană, colangită, pancreatită acută, sindrom Mirizzi, șoc septic, sepsis. *Semne de obstrucție a canalului biliar*: icter cutaneo-mucos, urină hipercromă, scaune acoolice, febră și frisoane.

**Pronosticul** este favorabil, în ambele forme clinice, dar dependent de managementul opurtun de conduită terapeutică, evitînd complicațiile.

# Colestaza

**Definiție**

***Colestaza*** constituie reducerea sau lipsa fluxului biliar prin canalele biliare intra- sau extrahepatice.

**Etiologic** colestaza se clasifică în: extrahepatică (rar întîlnită la copii) și intrahepatică.

*Colestaza extrahepatică* apare ca urmare a unei compresii (pseudochist pancreatic, chist coledocian, tumoare pancreatică) sau a unei obstrucții (atrezia biliară, litiaza biliară, infestații intralumenale) a căilor biliare extrahepatice.

*Colestaza intrahepatică* este plurietiologică (vezi tabelul 1).

**Tabelul 1.**

*Etiologia colestazei intrahepatice.*

- **Boli genetice**
  - ***a) de metabolism***
    - deficit de α1-antitripsină;
    - tulburări de metabolism al aminoacizilor;
    - tirozinemie;
    - hemocromatoză perinatală;
    - boala Wilson;
    - tulburări de metabolism lipidic:
      - boala Gaucher;
      - boala Niemann-Pick;
      - glicogenoză III/IV.
  - ***b) a sintezei acizilor biliari:***
    - deficitul activității 3β-hidroxi-C27 steroid-dehidrogenazei;
    - deficitul activității Δ4-3-oxisteroid-5β-reductazei;
    - acidemie trihidroxicoprostanică;
    - defecte ale biogenezei peroxizomale.
  - ***c) a sistemelor de transport al constituenților biliari:***
    - colestaza intrahepatică familială progresivă (CIHFP) tip I, II, III;
    - sindrom Dubin-Johnson;
    - fibroza chistică.
- **Anomalii**
  - ***a) cromozomiale:***
    - sindrom Down (trisomie 21);
    - sindrom Turner;
    - trisomiile 17, 18, 21.
  - ***b) de dezvoltare:***
    - atrezie și hipoplazie biliară;
    - fibroza hepatică congenitală;
    - boala Caroli.
- **Ductopeniile:**
  - anomalii de dezvoltare a plăcii ductale;
  - paucitatea ductelor biliare nonsindromatică;
  - paucitatea ductelor biliare sindromatică:
    - *sindrom Alagille (displazia arteriohepatică)*
  - paucitatea ductelor biliare nonsindromatică:
    - *„idiopatică";*
    - *anomalii cromozomiale;*
    - *tulburări genetice de metabolism;*
    - *cauze infecțioase;*
    - *cauze imunologice:*
      - ciroza biliară primitivă;

- colangita sclerozantă primitivă;
- colangita autoimună.

- *cauze toxice şi medicamentoase;*
- *vasculite.*

- **Hepatita**
  - neonatală;
  - idiopatică;
  - infecţioasă: virală (*A, B, C, Citomegalovirus, Herpes virus, enterovirus, adenovirus, rotavirus C)*; bacteriană şi parazitară.

**Morfopatologie**

Particularităţile morfologice ale colestazei sunt în funcţie de evoluţie, acută sau cronică.

***Colestaza acută*** este determinată de staza biliară, prin acumularea de bilirubină în hepatocite, celulele Kupffer şi prezenţa de trombi biliari în canaliculele biliare dilatate şi concremente intraductale.

***Colestaza cronică*** constă în lezarea hepatocitelor din zona periportală, creşterea volumului celular, acumularea de cupru şi degenerescenţă fibrilară, cu apariţia celulelor xantomatoase. Criteriu morfopatologic pentru colestaza cronică este afectarea ductulară tipică şi atipică.

Localizarea extrahepatică a colestazei se manifestă histologic prin prezenţa de trombi biliari în ductele biliare, infarcte biliare (infarct Charcot-Gombauld), proliferare ductulară, cu edem şi infiltrat cu polimorfonucleare, inclusiv în spaţiile porte.

**Etiopatogenia şi manifestările clinice**

Clinica colestazei este în dependenţă, de diverse mecanisme fiziopatologice, ce au simptomatologie clinică sugestivă.

*Scăderea transportului biliar al anionilor organici* se soldează cu creşterea concentraţiei plasmatice a acizilor biliari, manifestată prin prurit, iar creşterea nivelului de bilirubină induce icterul, care nu este un simptom obligatoriu, dar se dezvoltă după prurit.

*Scăderea secreţiei şi transportul în plasmă a lipidelor biliare* determină xantelasme şi xantoame, ce apar după o colestază cu o durată de minimum 3 luni. Xantoamele urmează xantilasmele şi pot fi de 2 tipuri: plate la nivelul trunchiului şi tuberoase, la nivelul regiunilor extensoare ale extremităţilor. Aceste manifestări clinice sunt în raport cu nivelul colesterolului seric.

*Scăderea concentraţiei sărurilor biliare în intestinul subţire* determină malabsorbţia lipidelor (steatoree) şi malabsorbţia vitaminelor liposolubile (A, D, K, E).

*Examinarea clinică* denotă prezenţa icterului mucoaselor şi/sau tegumentelor, xantoamelor, ce constituie depozitarea colesterolului în derm, în colestaza obstructivă reprezintă leziuni pustuloase albe cu diametru de circa 2 cm, localizate pe: trunchi, zona scutecului, cutele palmelor, tălpilor, în jurul ochilor, gît. Consecinţele pruritului sunt grataje, escoriaţii cutanate, care la sugari se localizează în jurul urechilor, piramidei nazale, iar la copii de 12-14 luni se extind pe cap, trunchi, la nivelul membrelor.

Hepatomegalia pledează pentru colestază, iar modificările variază în funcţie de tipul colestazei:

- extrahepatică – hepatomegalie severă;
- intrahepatică – hepatomegalie moderată.

În ciroză, hepatita cronică, tumori este caracteristic hepatomegalia neregulată, nodulară, cu margine ascuţită, iar în hepatite, insuficienţă cardiacă de stază, colangită se evidenţiază hepatomegalie uniformă, dureroasă la palpare. Splenomegalia poate fi prezentă în hemoliză, hepatopatii cronice.

În cazul implicării veziculei biliare (colelitiază sau coledocolitiază) sunt prezente punctele dureroase (vezi „Colecistita acută şi cronică", „Litiaza biliară").

**Diagnosticul**

Examinările paraclinice ce permit stabili-rea sediului colestazei sunt:

***Examenul ecografic*** este metoda de primă elecţie, în diferenţierea colestazei extra-

şi intrahepatice, prin evidenţierea dilatării căilor biliare intrahepatice. Evidenţiază litiaza biliară, prezenţa hepatomegaliei, splenomegaliei, ascita, vizualizează imagini ale organelor adiacente (aortă, pancreas).

***Tomografia computerizată*** are avantaje similare examenului ecografic şi este indicată în cazul suspectării existenţei unui proces compresiv extracoledocian, dar şi cînd apar dificultăţi în efectuarea examenului ecografic.

***Colangiografia RMN*** are avantaje indiscutabile, fiind o metodă de o mare acurateţe.

***Scintigrafia biliară*** are indicaţii limitate, în favoarea examinărilor imagistice moderne.

***Colangiopancreatografia retrogradă en-doscopică*** sau ***percutană transhepatică*** sunt examinările cele mai utile în elucidarea diagnosticului, permiţînd determinarea localizării obstacolului şi totodată înlăturarea acestuia, restabilind astfel permiabilitatea căilor biliare principale.

***Enzimele sugestive pentru colestază*** includ: FA, GGTP, 5-NT şi sunt indicatori precoce ai colestazei. Estimarea GGTP are rol de localizare: creşterea GGTP denotă o colestază postcanaliculară, iar o activitate în limitele normei indică o colestază precanaliculară.

***Bilirubinemia*** este din contul celei conjugate, se asociază cu bilirubinuria, este în special un indice important de pronostic, dar mai puţin valoros pentru elucidarea diagnosticului.

***Concentraţia acizilor biliari*** permite diferenţierea colestazei de hiperbilirubinemie. Creşterea acizilor biliari este urmată de cea a bilirubinemiei. Capacitatea de transport a acizilor biliari, de către ficat diminuează progresiv, pe măsura evoluţiei colestazei. Valoarea serică a acizilor biliari oferă criterii sugestive pentru sediul colestazei: creşterea mai mare de 100µmol/l, cu predominarea acidului colic presupune colestază extrahepatică, cu funcţie parenchimatoasă în normă, iar valorile între 40-80µmol/l, cu predominarea acidului chenodcoxicolic, denotă o colestază intrahepatică, cu disfuncţie hepatocelulară severă. Estimarea concentraţiei bazale şi postprandiale a acizilor biliari permite evaluarea gradului de severitate a colestazei intrahepatice:

| *TIPUL COLESTAZEI* | *VALOAREA BAZALĂ* | *VALOAREA POSTPRANDIALĂ* |
|---|---|---|
| *Colestază minimă* | **N** | ↑ |
| *Colestază moderată* | ↑ | ↑↑↑ |
| *Colestază severă* | ↑↑↑ | ↑↑↑ |

„**N**" – norma; ↑ – concentraţie crescută; ↑↑↑ - concentraţie semnificativ de crescută

***Hiperlipidemia*** indică creşterea concentraţiei de colesterol şi fosfolipide, cu cale de excreţie biliară, dar şi avansarea trigliceridelor serice, β-lipoproteinelor.

**Tratamentul**

Managementul de conduită terapeutică necesită gestionare conform patologiei de bază stabilite, dar şi terapie simptomatică.

- ***transfuzia de plasmă***, oferă proteinelor recent transfuzate să atragă bilirubina stocată în ţesuturi, formînd complex albumin-bilirubin, facilitînd astfel procesul de excreţie a bilirubinei toxice;
- transfuziile de plasmă trebuie asociate cu ***fototerapie***, pentru conversia bilirubinei într-o izoenzimă mai solubilă, care poate fi excretată cu urina;
- ***terapia cu antibiotice***, pentru a preveni sau a trata complicaţiile infecţioase;
- ***terapia cu adsorbante***, pentru o detoxifiere eficientă, prin administrarea de **Enterosgel** (vezi „Intoxicaţiile acute").
- ***terapia cu barbiturice***, creşte activitatea glucoronil transferazei la nivelul ficatului, consecutiv favorizează pătrunderea în hepatocite şi conjugarea bilirubinei, fiind astfel utilă în cuparea sindromului de colestază;
- ***terapia de solubilizare a calculilor biliari***, în cazul icterului obstructiv (vezi „Litiaza biliară");
- reducerea ingestiei de grăsimi neutre şi suplimentarea cu trigliceride cu lanţ mediu (vezi „Malabsorbţia intestinală");

- administrarea vitaminelor D şi K în doze eficiente; pentru a preveni apariţia rahitismului şi a menţine timpul de protrombină normal (vezi „Malabsorbţia intestinală");
- vitaminele liposolubile sunt administrate pe cale orală, în doze de 2-4 ori mai mari faţă de normal, uneori administrarea lor pe cale parenterală (vezi „Malabsorbţia intestinală");
- pruritul poate fi ameliorat prin administrarea acidului ursodeoxicolic.

## Boli genetice cu dereglarea sintezei acizilor biliari

***Dereglările de sinteză a acizilor biliari*** sunt un grup de afecţiuni genetice, transmise autosomal-recesiv, exprimate prin deficitul sintezei acizilor biliari primari cu concentrarea acizilor biliari atipici.

**Etiologie.** Erorile de sinteză sunt determinate de deficitul activităţii 3β-hidroxi-$C_{27}$ steroid-dehidrogenazei, $\Delta^4$-3-oxisteroid-5β-reductazei, oxisterol 7α-hidroxilază şi 5β-$\Delta^5$- $C_{27}$-hidroxisteroid-oxidoreductază.

**Manifestările clinice.** Clinica, erorilor de sinteză a acizilor biliari, este prezentată de simptomatologia malabsorbţiei lipidelor: steatoree.

**Diagnosticul *prenatal*** este posibil prin evaluarea activităţii enzimatice în culturi de fibroblaşti sau prin determinarea enzimatică în ţesutul hepatic.

***Diagnosticul postnatal*** include:

*Concentraţia serică a acizilor biliari*, care poate fi mărită sau în limitele normei.

*Examenul histologic al ţesutului hepatic* denotă modificări histologice similare hepatitei neonatale.

## Boli genetice cu dereglarea sistemelor canaliculare de transport

Include un grup de afecţiuni, datorate unor mutaţii ale genelor, responsabile de codificarea sintezei proteinelor membranei transportului canalicular.

### Colestaza familială intrahepatică progresivă

**Definiţie.** Colestaza familială intrahepatică progresivă (CIHFP) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni transmise autosomal-recesiv, cu dereglarea sintezei bilei şi colestază intrahepatică.

**Epidemiologie.** Prevalenţa exactă rămîne necunoscută, dar incidenţa estimată variază între 1/50 000 şi 1/100 000 de naşteri. În literatură sunt descrise mai puţin de 200 cazuri. CIHFP tip 1şi 2, iar tip 3 este şi mai rar întîlnit, cu mai puţin de 20 cazuri raportate, alte date indică că CIHFP tip 1 şi tip 2 reprezintă 2/3 din cazurile de CIHFP, iar CIHFP tip 3 – 1/3 din cazuri. După Davit-Spraul *et al.*, 2009, CIHFP constituie 10-15% din cauzele colestazei la copii şi 10-15% din indicaţiile pentru transplantul de ficat la copii.

Frecvenţa este mai mare în unele etnii, în care căsătoria consanguină este obişnuită, însă CIHFP tip 3 este mai frecventă în Europa de Vest şi Africa de Nord, printre populaţia arabă. Ambele genuri sunt afectate în egală măsură.

**Etiologie.** Studii recente moleculare şi genetice au permis identificarea genelor responsabile pentru trei tipuri de CIHFP şi au remarcat rolul acestora în sinteza proteinelor sistemelor membranare de transport canalicular al bilei (figura 1).

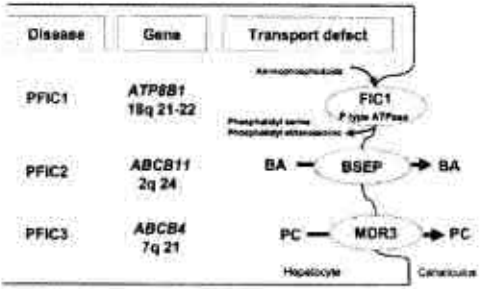



**fig. 1.** *Genele responsabile pentru trei tipuri de CIHFP.*
Davit-Spraul *et al. Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2009.

**Manifestările clinice.** CIHFP tip 1 debutează de obicei în primele luni de viaţă şi este caracterizată prin icter recurent, care ulterior devine permanent.

CIHFP tip 2 se prezintă prin evoluţie mai severă, cu icter permanent din primele luni de viaţă şi apariţia rapidă a insuficienţei hepatice, în primii ani. Se poate complica cu carcinomul hepatocelular precoce pînă la vîrsta de 1 an. Pruritul este o manifestare comună observată atît la copii cu CIHFP tip 1, cît şi la cei tip 2. La copii cu CIHFP tip 1, comparativ cu tip 2 au fost raportate manifestări extrahepatice: retard statural, surditate neurosenzorială, diaree, pancreatită.

În CIHFP tip 3, semnele clinice de colestază sunt constatate în primul an de viaţă la aproximativ 1/3 copii şi rar în perioada neonatală, dar poate debuta şi tardiv, în copilărie sau chiar la vîrsta de adolescent, manifestîndu-se prin hemoragii gastrointestinale ca urmare a hipertensiunii portale. Pruritul are o formă uşoară. Evoluţia CIHFP tip 3 se caracterizează prin icter cronic sau colestază anicterică, hipertensiune portală şi insuficienţă hepatică. Transplantul de ficat fiind necesar la o vîrstă medie de 7,5 ani.

**Tabelul 1.**

*Diagnosticul diferenţial a celor 3 tipuri de colestază familială intrahepatică progresivă.*

| *CRITERIU* | CIHFP TIP 1 | CIHFP TIP 2 | CIHFP TIP 3 |
|---|---|---|---|
| ***Transmitere*** | autosomal-recesivă | autosomal-recesivă | autosomal-recesivă |
| ***Locusul cromozomial*** | 18q21-22 | 2q24 | 7q21 |
| ***Gena/proteina*** | *ATP8B1* FIC1 | *ABCB11* BSEP | *ABCB4* MDR3 |
| ***Localizarea hepatocitară*** | membrana canaliculară | membrana canaliculară | membrana canaliculară |
| ***Defectul funcţional*** | ATP-dependent aminophospholipid transport | ATP-dependent bile acid transport în bile | ATP-dependent phosphatidylcholine translocation in bile |
| ***Prurit*** | sever | sever | moderat |
| ***GGT activitatea serică*** | Norma | Norma | ↑ |
| ***Proliferare ductulară*** | absentă | absentă | prezentă |
| ***Concentraţia acizilor biliari*** | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑ |
| ***Compoziţia bilei*** | ↓ acizii biliari primari | ↓↓↓ acizii biliari primari | ↓ fosfolipidele |
| ***Afectarea altor organe*** | intestin, pancreas. | absentă | absentă |

## Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 1

Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 1 constituie un grup complex, ce include 3 entităţi: CIHFP tip 1 (*maladia Byler*), colestaza intrahepatică benignă recurentă şi colestaza familială din Groenlanda.

### Maladia Byler

**Definiţie.** ***Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 1 (maladia Byler)*** este o formă de colestază intrahepatică, cu transmitere autosomal-recesivă, determinată de defectul de transport prin membrana canaliculelor biliare, a acizilor biliari, cu evoluţie progredientă spre ciroză biliară.

**Etiopatogeneza.** CIHFP tip 1 a fost descrisă la descendenţii familiei Byler-Kaufman, numele cărora denumeşte şi în prezent patologia, dar a fost raportată şi unele familii din populaţia Groenlanda şi Canada.

Gena responsabilă (ATP8B1) pentru apariţia CIHFP tip 1, localizată pe cromozomul 18q21-22, este o ATP-ază tip P, expusă la nivelul membranei apicale a celulelor epiteliale ale ducturilor biliare şi asigură transportul diverselor substraturi prin structurile membranare, folosind energia eliberată prin hidroliza ATP.

Expresia CIHFP tip 1 este diminuată la nivelul ficatului şi ridicată la nivelul intestinului şi pancreasului. Variabilitatea fenotipică este determinată de mutaţiile genice: mutaţii *missense, splice-site*, nonsens, deleţii.

**Morfopatologie.** Forma clasică denotă prezenţa transformării giganto-celulare, fără modificări proliferative ductulare sau paucitatea ductelor biliare, însă pe parcursul evoluţiei apar punţi porto-portale. Modificări identice se remarcă în colestaza intrahepatică la persoanele din Groenlanda, fiind o formă mai severă a patologiei.

**Manifestările clinice.** Debutul este în primul an de viaţă, manifestat prin prurit intens, icter şi leziuni de grataj, urină hipercromă şi scaune hipocolice. Uneori se asociază diaree apoasă, cu caracter secretor, ce poate persista chiar după transplant hepatic.

Examenul clinic evidenţiază hepatomegalie, de consistenţă fermă, în 100% cazuri, iar splenomegalia survine pe parcurs, în stadiul trecerii spre ciroză hepatică.

**Diagnosticul.** ***Testele biochimice*** includ:

- *Hiperbilirubinemie, predominant conjugată.*
- *GGTP* este în limitele normei.
- *Transaminazele (ALT, AST)*, iniţial normale, ulterior pe parcursul evoluţiei bolii cresc.
- *FA şi acizii biliari* au nivel seric crescut.

***Examenul endoscopic*** denotă criterii pentru hipertensiune portală.

***Examenul histologic*** denotă fibroză portală şi intralobulară, asociată cu infiltrat mononuclear în spaţiile porte şi prezenţa neocanaliculelor biliare.

**Tratamentul** este simptomatic, administrarea acidului ursodeoxicolic ameliorează colestaza (vezi „Colangita sclerozantă primară").

Transplantul hepatic este soluţia terapeutică definitivă, dar fără a influinţa diareea apoasă.

**Evoluţia** CIHFP tip 1 se caracterizează prin evoluţie progresivă spre ciroză hepatică şi deces. Puseele de colestază sunt induse de factorii de risc (infecţii intercurente) şi au o durată variabilă, de la câteva săptămîni pînă la câteva luni. Dacă puseele de colestază au evoluţie ondulatorie (remisie/acutizare), atunci hepatomegalia este constantă.

**Pronosticul** este nefavorabil, evoluţie finalizată prin deces, care se înregistrează la 2-15 ani de la debut.

## Colestaza intrahepatică benignă recurentă (sindromul Summerskill-Walshe)

**Definiţie.** ***Colestaza intrahepatică benignă recurentă*** este o formă de colestază intrahepatică, cu transmitere autosomal-recesivă, determinată de deficitul enzimatic implicat în transportul acizilor biliari, din

hepatocite în bilă, descrisă de *Summerskill şi Walshe*.

**Etiopatogeneza.** Gena responsabilă pentru apariţia patolo-giei este similară din CIHFP tip 1, doar că în colestaza intrahepatică benignă recurentă, sunt prezente mutaţii missense, ce oferă o activitate reziduală a proteinei canaliculare.

Factorii declanşatori pentru colestază nu sunt elucidaţi, dar se sugerează rolul infecţiilor virale intercurente, pubertatea.

**Morfopatologic.** În puseele de colestază se atestă dilatarea canaliculelor biliare intracentrolobulare, asociate cu prezenţa pigmentului biliar în hepa-tocite şi trombi biliari în canaliculi.

**Manifestările clinice.** Debutul colestazei intrahepatice benigne recurente este variabil, de la 2luni pînă la 47ani. Puseele de colestază pot dura de la săptămîni pînă la luni sau chiar ani şi se manifestă prin: prurit constant şi intens, icter variabil, urină hipercromă, scaune acolice.

Frecvenţa puseelor diminuează odată cu vîrsta, între atacuri copilul este asimptomatic.

**Diagnosticul.** ***Testele biochimice*** includ:

- *Hiperbilirubinemie, predominant conjugată.*
- *GGTP* este în limitele normei.
- *Transaminazele (ALT, AST),* iniţial normale, ulterior pe parcursul evoluţiei bolii cresc.
- *FA şi acizii biliari* au nivel seric crescut.

**Tratamentul** este simptomatic, administrarea acidului ursodeoxicolic ameliorează colestaza (vezi „Colangita sclerozantă primară").

Transplantul hepatic este soluţia terapeutică definitivă, dar fără a influinţa diareea apoasă.

## Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 2

Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 1 şi 2 au un fenotip similar, criteriile de diferenţiere sunt: lipsa diareei apoase, aspectul bilei la microscopia electronică şi dispariţia malabsorbţiei lipidelor posttransplant hepatic.

**Etiopatogeneza.** Defectul genetic este reprezentat de lipsa BSEP (pompa de export a sărurilor biliare), codificată de gena ABCB11, de pe cromozomul 2q24. Această mutaţie condiţionează retenţia hepatocitară a acizilor biliari şi absenţa sărurilor biliare în bila canaliculară.

**Manifestările clinice** sunt similare cu cele din colestaza familială intrahepatică progresivă tip 1, doar cu excepţia diareei apoase.

**Diagnosticul.** ***Testele biochimice*** includ:

- *Hiperbilirubinemie, predominant conjugată.*
- *GGTP* în limitele normei.
- *Transaminazele (ALT, AST),* iniţial normale, ulterior pe parcursul evoluţiei bolii cresc.
- *Nivelul seric al acizilor biliari* este mult crescut, cu avansarea raportului acid chenodeoxicolic/acid colic, iar concentraţia biliară a acizilor biliari este foarte redusă, preponderent conjugaţii acidului colic.

***Examenul histologic*** relevă un aspect de hepatită cu celule gigante, cu o evoluţie rapidă spre fibroză hepatică.

**Tratamentul** este simptomatic, administrarea acidului ursodeoxicolic ameliorează colestaza (vezi „Colangita sclerozantă primară").

Transplantul hepatic este soluţia terapeutică definitivă, cu corecţia ulterioară a malabsorbţiei lipidelor.

## Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 3

**Definiţie.** ***Colestaza familială intrahepatică progresivă tip 3*** este o formă de colestază familială, cu valori serice crescute de gamaglutamiltranspeptidaza.

**Etiopatogeneza.** Mutaţia genetică are loc la nivelul genei ABCB4, de pe cromozomul 7q21, ce codifică glicoproteina P MDR3, situată la nivelul membranei canaliculare hepatocitare. MDR3 este implicată în excreţia fosfolipidelor, prin translocaţia fosfatidilcolinei prin membrana canaliculară. Lipsa fosfolipidelor din secretul

biliar, facilitează prucerea obstrucţiei ductelor biliare, prin cristalizarea colesterolului.

**Manifestările clinice** debutează tardiv, comparativ cu formele precedente, prin: icter, prurit, hemoragii digestive, datorate hipertensiunii portale.

*Examenul clinic* evidenţiază hepatosplenomegalie.

**Diagnosticul.** ***Testele biochimice*** denotă niveluri serice crescute ale GGTP, bilirubinei conjugate, acizilor biliari, ALT şi a FA, iar colesterolul şi timpul de protrombină sunt normale.

***Examinările imagistice*** (examenul ecografic, colangiografia) sunt necesare pentru diferenţierea de colangita sclerozantă primară.

***Examenul histologic*** distinge fibroză portală, proliferare ductulară, infiltrat inflamator.

**Tratamentul.** Transplantul hepatic este soluţia terapeutică definitivă.

## Anomalii de dezvoltare ale veziculei biliare şi căilor biliare

### Sindromul şi Boala Caroli

**Definiţie.** ***Sindromul Caroli*** este ectazia canalelor biliare mari şi mici, asociat frecvent cu fibroza hepatică congenitală.

***Boala Caroli*** este ectazia doar a ductelor biliare mari.

**Epidemiologie.** Sindromul şi boala Caroli au o incidenţă cazuistică, estimîndu-se 1 caz la 100 000 populaţie, dar este sugerat că sindromul Caroli este mai frecvent întîlnit decît boala Caroli. Sub aspect de gen, este înregistrat că manifestările clinice predomină la fete, fără a fi elucidate cauzele. Vîrsta de debut variază, de la nou-născut pînă la adult, însă au fost raportate cazuri diagnosticate *in utero* bazate pe constatări ecografice.

**Manifestările clinice** debutează între 5-20 ani, manifestat prin episoade repetate de angiocolită, fără simptomatologia clasică a acesteia, lipsa icterului şi durerilor, dar prezenţa puseelor febrile, astfel încît originea biliară a infecţiei devine neremarcată.

Apariţia icterului evidenţiază asupra migrării litiazice din chisturile intrahepatice în CBP, iar hipertensiunea portală denotă asocierea fibrozei hepatice congenitale.

**Diagnosticul.** *Examinările imagistice:* examenul ecografic, CT evidenţiază chisturile, iar colangioscanning-ul, scintigrafia, colangiografia endoscopică retrogradă remarcă comunicările cu căile biliare.

**Tratamentul** este exclusiv chirugical, cu înlăturarea porţiunii hepatice deţinătoare de chisturi, în formele localizate şi transplant hepatic pentru formele difuze.

**Evoluţia** este dominată de puseele repetate de angiocolită.

**Complicaţiile** decurg în asociere cu litiaza biliară, pancreatită acută, septicemie şi abcese hepatice, în formele difuze nu se exclude riscul dezvoltării colangiocarcinomului.

## Ductopeniile

### Colestaza indusă de medicamente

Ficatul este organul ce asigură prelucrarea, metabolizarea şi excreţia xenobioticelor (substanţe străine organismului), inclusiv a medicamentelor. Clearance-ul hepatic al medicamentelor este în funcţie de activitatea normală a proteinelor de transport, localizate în regiunea bazolaterală şi apicală a hepatocitelor, iar excreţia lor este determinată de pompele de export al conjugaţilor, ce aparţin proteinelor de rezistenţă multi-drog (MRP). În dependenţă de grupul de medicamente s-au stabilit diverse puncte de atac în dezvoltarea colestazei.

Colestaza medicamentoasă poate fi departajată în funcţie de sediul colestazei şi leziunile histologice.

*1. Intrahepatică:*
- colestaza anicterică şi icterică;
- ductulară (colangiopatie).

*2. Extrahepatică:*
- colangita sclerozantă;
- litiaza biliară indusă de medicamente.

Medicamentele: antibacteriene (amoxicilină – acid clavulanic, eritromicina);

AINS; imunosupresoare (azatioprină, ciclosporină); anticonvulsivante (carbamazepina); antidepresive (imipramină); hipoglicemiante; fenotiazine; antitiroidiene; cardiovaculare; hormonii sexuali (metiltestestosteron), steroizi şi anabolizanţi.

***1.1. Colestaza anicterică şi icterică***

*Colestaza anicterică („pură")* se caracterizează prin leziuni în aria centrolobulară, hepatocite cu granulaţii brune în citoplasmă, cu canaliculi dilataţi şi pigment.

*Hepatita colestatică* se evidenţiază necroză hepatocelulară şi infiltrat inflamator, cu celule mononucleare, polimorfonucleare şi rar eozinofile.

***1.2. Colestaza ductulară***

*Colangiopatia acută indusă de medicamente* se produce printr-un mecanism patogenetic mediat imun şi se caracterizează histologic prin *aspect de colangiolită*: edem, cu leazarea colangiocitelor şi infiltrat inflamtor la nivelul ductelor şi *aspect de colangită*: leziuni localizate la nivelul ductelor portale sau intralobulare.

*Colangiopatia „prelungită" („sindromul dispariţiei ductelor biliare")* se defineşte prin prezenţa icterului sau a testelor biochimice de colestază anicterică mai mult de 3luni, în lipsa anamnezei pozitive de maladie hepato-biliară cronică şi în pofida întreruperii administrării medicamentului suspectat.

***Examenul histologic*** remarcă reducerea ductelor interlobulare, ce se apreciază prin raportul ducte interlobulare şi tracturi portale.

## Paucitatea sindromatică a ductelor biliare intralobulare

### Sindromul Alagille

**Definiţie.** ***Sindromul Alagille*** este o anomalie ereditară, autosomal – dominantă, cu afectare multisistemică.

***Sinonim:*** *displazie arteriohepatică*

**Epidemiologie.** Incidenţa înregistrată este 1 caz la 100.000 de nou-născuţi vii.

**Etiopatogeneza.** Sindromul Alagille este o afecţiune autosomal dominantă cu expresie variabilă, determinată de mutaţiile genei JAG1, de pe cromozomul 20p12. Mutaţiile sunt reprezentate de deleţia totală a genei JAG1, mutaţii nonsens, *splicing*, *missense*. Gena JAG1 codifică proteina ce asigură funcţia de ligand pentru receptorii transmembranari Notch, ce constituie o cale de semnalizare pentru controlul celular, în perioada embriogenezei, repartizată în diverse ţesuturi ale organismului. Clinica plurisistemică fiind determinată de: leziunile structurale din timpul embriogenezei şi perioada perinatală şi de deficitul funcţional, în urma anomaliilor produse.

**Manifestările clinice** includ **manifestări clinice majore** (boala hepatică, afectare cardiacă, facială, oculară şi osoasă) şi **manifestări clinice minore**, din partea tuturor sistemelor.

**Manifestările clinice majore.** ***Boala hepatică*** debutează din perioada neonatală sau în primii 2 ani de viaţă, prin colestază: icter, prurit, xantoame, ulterior complicîndu-se cu ciroză hepatică, hipertensiune portală ireversibilă.

***Manifestările cardiace:*** stenoze arteriale periferice, defect de sept ventricular sau atrial, persistenţa canalului arterial, tetralogia Fallot, coarctaţia de aortă.

***Manifestările faciale:*** faţă cu aspect triunghiular, deterkminată de frunte lată, mandibulă mică şi ascuţită, hipertelorism.

***Manifestările oculare:*** embriotoxom posterior.

***Manifestările osoase*** implică în special vertebrele, ce au aspect de fluture.

**Manifestările clinice minore** sunt plurisistemice: sistemul nervos central (retard mintal, hemoragii epidurale, subdurale, subarahnoidiene, intraparenchimatoase); pulmonare (stenoze bronşice, traheale); intestinale (atrezii ale intestinului subţire), pancreatice; renale.

**Diagnosticul.** ***Teste biochimice:*** *bilirubina conjugată, acizii biliari serici, enzimele de colestază, colesterolul* sunt ridicate de circa 100 ori de la valoarea normală.

***Examenul histologic*** afirmă paucitatea ductelor biliare, prezentă doar la 60% nou-născuţi, creînd dificultăţi în diagnosticare, comparativ cu copii mai mari de 6luni la care este prezentă în 95% cazuri.

**Diagnosticul pozitiv** este sugerat de 3 manifestări clinice majore şi de prezenţa paucităţii ductelor biliare.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu: atrezia biliară, fibroza hepatică congenitală, fibroza chistică, icterul neonatal, colestaza familială intrahepatică progresivă, tirozinemia.

**Tratamentul** este simptomatic: controlul pruritului, vitamine liposolubile (vezi „Colangita sclerozantă primară").

## HIPERBILIRUBINEMIILE EREDITARE

| BILIRUBINĂ NECONJUGATĂ | BILIRUBINĂ CONJUGATĂ |
|---|---|
| • Sindromul Crigler-Najjar tip I<br>• Sindromul Crigler-Najjar tip II<br>• Sindromul Gilbert | • Sindromul Dubin-Johnson<br>• Sindromul Rotor |

### Sindromul Crigler-Najjar tip I

**Definiţie.** ***Sindromul Crigler-Najjar tip I*** este o anomalie autosomal-recisivă, caracterizată prin absenţa totală a acivităţii glucuroniltras-ferazei, determinată de mutaţii ale genei UGT1A1.

**Epidemiologie.** Incidenţa generală se estimează la 1 caz la 1 000 000 de naşteri [Roy, 2010]. Afectează în mod egal toate rasele. Sub aspect de gen, se constată că la băieţi riscul de dezvoltare a icterului nuclear este mai crescut, în raport cu fetele.

**Etiologie.** Sindromul Crigler-Najjar tip I este cauzat de mutaţiile produse la nivelul genei UGT1A1: deleţii, inserţii, mutaţii punctiforme, ce provoacă pierderea totală a activităţii enzimei bilirubin-UGT.

Un factor favorizant în apariţia sindromului este consanguinitatea la părinţi, copii fiind homozigoţi şi ambele alele conţin aceeaşi modificare genetică.

**Manifestările clinice** debutează prin: icter cutaneo-mucos sever, cu tentă portocalie, aso-ciat cu icter nuclear (encefalopatie hiperbilirubinemică) în jurul vîrstei de 2ani, dar poate surveni şi la adolescenţă.

**Semnele precoce** în icterul nuclear sunt hipotonia, opistotonus progresant, convulsii, iar cele **tardive** includ atetoză, coree, convulsii, afectarea văzului şi auzului.

***Encefalopatia hiperbilirubinică acută*** apare la 55-65% din copii, dintre care 20-30% prezintă anomalii neurologice, iar 15% nu atestă nici un semn neurologic.

***Encefalopatia hiperbilirubinică cronică*** evoluează lent şi sunt variabile, în funcţie de vîrsta copilului:

- *copii pînă la 1 an:* hipotonie, hiperreflexie, retrocollis.
- *copii mai mari de 1 an:* afectarea sistemul extrapiramidal, vizual, auditiv, deficienţe intelectuale minore. *Anomaliile extrapiramidale* se remarcă prin atetoză (tulburări de mişcare), cu afectarea mai pronunţată a extremităţilor superioare, decît cele inferioare, coree, lezarea centrului bulbar şi a ganglionilor bazali. *Anomalii vizuale:* lezarea nervilor cranieni şi *anomalii auditive*: afectarea nervului auditiv şi a nucleelor cohleare din trunchiul cerebral. *Deficitul cognitiv* este relativ influenţat de acţiunea toxică a bilirubinei, iar retardul mental poate surveni ca urmare a deficitului de auz.

***Fazele evolutive ale icterului nuclear***

a. *Faza I (în primele zile de viaţă):* scăderea vigilenţei, refuzul alimentaţiei, hipotonie, plîns, letargie;
b. *Faza II (debutul şi durata variabilă):* hipertonia muşchilor extensori este un semn tipic; retrocollis (hiperextensia gîtului); opistotonus (hiperextensia spatelui) sau ambele combinate, febră, convulsii – mulţi nou-născuţi decedează în această fază sau dezvoltă encefalopatie cronică;
c. *Faza III (copiii cu vîrsta >1 săptămînă):* hipotonia este un semn tipic.

**Diagnosticul.** ***Testele biochimice.*** *Hiperbilirubinemie,* pe contul fracţiei neconjugate (indirecte), cu valori de 17-50 mg/dl, dar cu variabilitate de nivel, cu tendinţă de creştere în infecţiile intercurente sau diminuare la expunerea la soare.

***Testele funcţionale hepatice*** sunt în limetele normei, iar nivelul seric al acizilor biliari nu este crescut.

***Hemoleucograma*** pentru evaluarea nivelului hemoglobinei.

***Sumarul de urină*** evidenţiază absenţa bilirubinuriei, deoarece toată cantitatea de bilirubină este neconjugată.

***Examenul coprologic*** denotă scaune colorate normal, dar excreţia de urobilinogen este diminuată.

***Examenul ecografic*** pentru elucidarea leziunilor hepatice sau determinarea patologiilor concomitente.

***Examenul histologic al ţesutului hepatic*** relevă lipsa modificărilor histolgice, cu excepţia stazei canaliculare şi a trombilor de bilirubină în canaliculele şi ducturile biliare.

***Examenul histologic al ţesutului cerebral,*** în caz de deces de encefalopatie hiperbilirubinemică, remarcă coloraţia pronunţată cu bilirubină a cortexului cerebral şi a ganglionilor bazali.

Depozite de bilirubină pot fi determinate şi la nivelul endocardului, mucoasei intestinale, papilelor renale şi în ţesutul conjuctiv.

***Diagnosticul genetic prenatal*** se efectuează prin biopsia vilozităţilor corionice sau a celulelor amniotice.

***Diagnosticul genetic postnatal*** se obţine prin ADN-ul leucocitelor periferice sau prin raclajul mucoasei bucale, efectuat atît la pacienţi, cît şi la heterozigoţi.

***Diagnosticul definitiv*** nu necesită efectuarea examenului histologic hepatic, dar este confirmat de prezenţa icterului, apărut din primele zile de viaţă, prin hiperbilirubinemie neconjugată (indirectă), în absenţa hemolizei sau a disfuncţiei hepatocitare.

**Diagnosticul diferenţial** În diagnosticul diferenţial, dilema majoră o constituie diferenţierea de sindromul Crigler - Najjar tip II, redat în tabelul 1.

Alte patologii ce necesită a fi diferenţiate de sindromul Crigler-Najjar tip I sunt: prematuritatea, icterul neonatal fiziologic, icter indus de laptele matern, boala hemolitică a nou-născutului, siclemia, microsferocitoza ereditară, eritropoiezã ineficientă, policitemia, hemoglobinopatii: talasemia α, ß, hepatită, ciroză avansată, deficit de glucoză-6-fosfat-dehidrogenaza, deficit de piruvat-kinaza.

Icterul nuclear trebuie diferenţiat de: leucomalacia periventriculară, sepsis neonatal, hipoxie, stenoză pilorică hipertofică, hipoglicemie, infecţia virală herpetică, hipotiroidism, galactozemie, fructozemie, hiperamonemia, meningita.

**Tabelul 1.**

*Diagnosticul diferenţial al sindromul Crigler - Najjar tip I şi II.*

| ***CRITERII*** | ***TIP I*** | ***TIP II*** |
|---|---|---|
| ***Enzima UGT1A1*** | – absentă total | – este prezentă la niveluri detectabile<br>– 10 % din normă |
| ***Icter*** | – intens, apare în primele zile de viaţă<br>– progresează rapid în a doua săptămînă | – nou-nascuţi sănătoşi<br>– se poate manifesta doar în perioada de adolescenţă. |
| ***Bilirubina*** | – 17-50 mg/dl<br>– hiperbilirubinemie neconjugată severă (indirectă)<br>– absenţa totală a bilirubinei conjugate în bilă<br>– trecerea bilirubinei prin bariera hemato-encefalică | – 6-22 mg/dl<br>– hiperbilirubinemie neconjugată moderată (indirectă) |
| ***Icter nuclear*** | – prezent | – rar |
| ***Tratamentul cu fenobarbital*** | – nefavorabil | – eficient<br>– scade bilirubina cu cel puţin 25 % |
| ***Notă:*** nivelul bilirubinei, testul pozitiv cu fenobarbital şi analiza cromatografică a bilei, diferenţiază sindromul Crigler - Najjar tip I şi tip II. | | |

**Tratamentul** are ca scop primordial reducerea nivelului de bilirubină serică pentru a evita dezvoltarea sechelelor neurologice severe. Transfuzia urgentă de *plasmă*, oferă proteinelor recent transfuzate să atragă bilirubina stocată în țesuturi, formînd complex albumină/bilirubină și facilitînd astfel procesul de excreție a bilirubinei toxice.

**Plasmă:**

- 10 ml/kgc/zi.

**Albumina 5-10 %**

- 10 ml/kgc/zi.

Obligatoriu se asociază cu *fototerapie* (vezi tabelul 2), pentru conversia bilirubinei într-o izoenzimă mai solubilă, care poate fi excretată cu urina.

**Tabelul 2.**

*Particularitățile fototerapiei*

***Fototerapia***

- **Indicații:**
  - prevenirea hiperbilirubinemiei neconjugate la prematuri;
  - scăderea hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născutul icteric.
- **Mecanismul de acțiune:**
  - bilirubina neconjugată absoarbe lumina cu lungimea de undă 450-460 mm;
  - lumina convertește bilirubina într-un compus hidrosolubil, excretat rapid prin bilă;
  - această fotooxidare are loc în piele, de aceea tegumentele nou-născutului trebuie expuse în întregime, cu excepția ochilor și gonadelor.
- **Tehnica:**
  - plasați copilul sub sursa de radiație fototerapeutică;
  - lampa de fototerapie este așezată la distanța de 40 cm de la copil;
  - copilul se întoarce peste fiecare 3 ore;
  - nou-născutul este dezbrăcat complet, iar ochii protejați cu o bandă închisă la culoare;
  - scaunul copilului poate deveni mai puțin consistent și de aspect galben;
  - se controlează riguros temperatura (hipo/hipertermie) peste fiecare 3 ore;
  - pierderile de apă, greutatea corporală, cantitatea de urină eliminată trebuie monitorizate la fiecare schimbare de tură;
  - evaluarea concentrației serice a bilirubinei peste fiecare 12 ore.
- **Fototerapie intensivă:**
  - se aplică 2 și/sau 3 lămpi de fototerapie, ceea ce duce la scăderea bilirubinei cu 1-2 mg/dl timp de 4-6 ore și valorile bilirubinei trebuie permanent să scadă.
- **Dozarea fototerapiei:**
  - dacă nivelul de bilirubină depășește limita cu 1-50 unități, atunci se face fototerapie cîte 12 ore, timp de 12 zile;
  - depășește 51-100 unități, copilul este plasat la o lampă de fototerapie continuu;
  - depășește cu >100 unități copilul este plasat la 2-3 lămpi.
- **Indicațiile pentru fototerapie:**

| Vîr□ta | Nivelurile □ilirubinei |
|---|---|
| 0-24 ore | 150 mmol/l |
| 24-48 ore | 250 mmol/l |
| 48-72 ore | 300 mmol/l |
| după 72 ore | 350 mmol/l |

- **Suspendarea fototerapiei:**
  - concentrația serică a bilirubinei este mai mică de nivelul la care a fost inițiată fototerapia;
  - după întreruperea fototerapiei, copilul trebuie supravegheat timp de 24 ore și repetați evaluarea bilirubinei serice.
- **Precauții**

- pe măsura creşterii în vîrstă, eficienţa fototerapiei scade, datorită:
  - *pigmentarea şi îngroşarea pielii;*
  - *reducerea raportului suprafaţă/masă corporală;*
  - *dezavantajele metodei ce presupune expunere de 6-12 ore;*
  - *reacţii adverse: greaţă, vărsături, cefalee, ameţeli, fotofobie, dureri oculare, leziuni retiniene.*

***Transplantul hepatic*** la pacienţi cu sindromul Crigler-Najjar tip I are prognostic favorabil, dacă este efectuat pînă la apariţia sechelelor neurologice.

***Terapia genică*** constituie tratamentul de viitor al sindromului Crigler-Najjar, prin introducerea unei gene UGT1A1 normale, prin transpaltul hepatocitelor autologe.

**Evoluţia.** Dacă nivelul bilirubinei este menţinut sub 20mg/dl, prin tratament medicamentos, se previne dezvoltarea leziunilor cerebrale, la adolescenţi se menţine posibilitatea transplantului hepatic.

**Complicaţiile.** Encefalopatia hiperbilirubinică este complicaţia principală şi cea mai severă, caracterizată de modificări neurologice severe: retard motor, paralizie oculomotorie, paralizie cerebrală, hipoacuzie/surditate, retard psihoverbal, sechele poliorganice, sindrom cerebelos şi deces.

**Pronosticul** este direct influinţat de managementul de conduită terapeutică a sindromului Crigler-Najjar tip I:

- ***netratat:*** dezvoltarea icterului nuclear şi decesul survine în primii doi ani de viaţă;
- ***tratament precoce şi adecvat***: creşte durata supravieţuirii, în lipsa sechelelor neurologice, speranţa de viaţă a pacienţilor cu tip I a fost extinsă de la decesul în frageda copilărie la supravieţuire pînă la 30 ani şi mai mult.

## Sindromul Crigler-Najjar tip II

**Definiţie.** ***Sindromul Crigler-Najjar tip II*** este o anomalie autosomal-recisivă, caracterizată prin reducerea marcată a acivităţii glucuroniltransferazei, determinată prin mutaţii ale genei UGT1A1 şi descris de Arias.

**Epidemiologie.** Sindromul Crigler-Najjar tip II este întîlnit sporadic, în literatură mondială fiind raportate cîteva sute cazuri [Roy, 2010].

**Etiopatogeneza.** Sindromul Crigler-Najjar tip II este determinat de mutaţia punctiformă la nivelul genei UGT1A1, prin substituţia unui singur aminoacid, condiţionînd diminuarea marcată şi nu absenţa totală a activităţii enzimatice. Calea de transmitere poate fi autosomal recesiv, cît şi autosomal dominant, cu penetraţie incompletă.

**Manifestările clinice** debutează tardiv în copilărie, adolescenţă sau chiar la vîrsta de adult tînăr. Icterul cutaneomucos este moderat şi se poate instala după intervenţii chirurgicale sau anestezie generală, cu dezvoltarea encefalopatiei. Deşi, manifestările neurologice sunt excepţionale, în caz de apariţie sunt similare celor din icterul nuclear.

**Diagnosticul.** ***Testele biochimice.*** *Hiperbilirubinemie*, pe contul fracţiei neconjugate (indirecte), cu valori de pînă la 20mg/dl, dar cu variabilitate de nivel, în timpul infecţiilor intercurente sau intervenţiilor chirurgicale pînă la 40mg/dl, în absenţa altor patologii.

***Examenul histologic al ţesutului hepatic*** relevă lipsa modificărilor histolgice.

***Diagnosticul genetic prenatal*** se efectuează prin biopsia vilozităţilor corionice sau a celulelor amniotice.

***Diagnosticul genetic postnatal*** se obţine prin ADN-ul leucocitelor periferice sau prin raclajul mucoasei bucale, efectuat atît la pacienţi, cît şi la heterozigoţi.

*Diagnosticul definitiv* nu necesită efectuarea examenului histologic hepatic, dar este confirmat de prezenţa hiperbilirubinemiei neconjugate (indirecte), în absenţa hemolizei sau a disfuncţiei hepatocitare şi este susţinut de testul pozitiv la fenobarbital, ca agent de inducţie enzimatică.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu patologiile menţionate la sindromul Crigler-Najjar tip I.

**Tratamentul** medicamentos prevede administrarea Fenobarbitalului, dar la un grup mic de pacienţi, majoritatea neavînd necesitatea intervenţiei terapeutice.

***Fenobarbitalul*** determină inducţia liganzilor şi mobilizarea bilirubinei, creşte activitatea glucoroniltransferazei la nivelul ficatului, consecutiv favorizează pătrunderea în hepatocite şi conjugarea bilirubinei, fiind astfel util în reducerea bilirubinei în colestaza cronică.

*Doza:*

- 3-6mg/kgc, *per os*, 2-3 prize, pe o durată de 2-3 săptămîni, reduce bilirubina serică cu cel puţin 25% faţă de valoarea bazală.

*Reacţii adverse:* depresie respiratorie severă, dependenţă fizică/psihică, agranulocitoză, reacţii alergice, afecţiuni hepatice, confuzie, hiporeflexie, iar tratamentul de durată provoacă deficitul vitaminei D.

Fenobarbitalul scade efectul multor preparate prin stimularea metabolismului lor hepatic (hormoni, antibiotice, anticoagulante, anticonvulsivante, antidepresive, xantine).

**Evoluţia şi complicaţiile.** Sindromul Crigler-Najjar tip II se evidenţiază prin evoluţie benignă, fără dezvoltarea complicaţiilor, doar cazuistic se poate instala encefalopatia hiperbilirubinică.

**Pronosticul** este relativ bun, prezentînd răspuns favorabil la tratamentul cu fenobarbital.

## Sindromul Gilbert

**Definiţie.** ***Sindromul Gilbert*** este o anomalie autosomal dominantă, cu deficit parţial de bilirubin–uridin–glucuronil–transferază.

În 1901 este descris primar de Gilbert şi Lereboullet şi numit *colemie familială simplă*.

**Epidemiologie.** *Date epidemiologice* referitor la sindromul Gilbert sunt minime, cercetătorii americani redau o pondere 3-7% printre populaţia americană. La nivel mondial, prevalenţa variază considerabil, în funcţie de criteriile de diagnosticare utilizate (metoda de analiză). Prin studii genetice s-a evaluat că sindromul Gilbert afectează circa 36% de africani şi numai 3% de asiatici [Mukherjee, 2011]. Raportul băieţi/fete este variabil de 2-7/1, în funcţie de aria geografică.

**Etiopatogeneza.** Sindromul Gilbert se caracterizează prin deficitul parţial al enzimei *bilirubin–uridin–glucuronil–transferaza*, localizată în reticulul endoplasmatic al hepatocitelor, ce contribuie la conjugarea bilirubinei din monoglucuronid şi diglucuronid.

Sub aspect genetic sindromul Gilbert este heterogen. Transmiterea defectului genetic poate fi atît autosomal-recesiv, cît şi autosomal-dominant. Penetranţa mutaţiei este incom-pletă şi este necesară prezenţa factorilor favorizanţi pentru manifestarea bolii: defecte ale preluării hepatice a bilirubinei, hemoliză ocultă, creşterea producţiei de bilirubină prin inducerea activităţii hem-oxigenazei în prezenţa stresului.

Factori adiţionali sindromului Gilbert pot fi: *factorul psihosocial* (stresul acut, cronic, surmenajul); *factorul alimentar*, prin erori în regimul alimentar (foamea, postul, abuzul alimentar); *factorul medicamentos* (AINS: paracetamol, ibuprofen); condiţii nocive ca: alcoolul şi fumatul activ sau pasiv, la adolescenţi.

Litiaza biliară, talasemia, deficitul de glucoză-6–fosfat-dehidrogenaza sunt considerate afecţiuni frecvent asociate sindromului Gilbert.

**Manifestările clinice** debutează, de obicei, tardiv, de obicei la pubertate, datorită modificărilor metabolismului hormonilor steroizi, ce afectează metabolismul bilirubinei, dar şi la această vîrstă doar 3-10% cazuri sunt simptomatice.

Icterul moderat şi fluctuant este unica manifestare constantă a sindromului Gilbert, uneori asociat cu fatigabilitate, iritabilitate, anxietate, stare de rău general, disconfort în hipocondrul drept, crampe abdominale, disfuncţii vegetative.

**Diagnosticul.** ***Testele biochimice.*** *Hiperbilirubinemie*, pe contul fracţiei neconjugate (indirecte), cu valori de pînă la 3mg/dl şi rareori depăşeşte 6mg/dl, caracterizată prin evoluţie fluctuantă (circadian şi anual).

***Testul de restricţie calorică, timp de 2 zile***

- dietă hipocalorică (<400 kcal/zi, din contul lipidelor) măreşte nivelul bilirubinei de 2 – 3 ori în raport cu nivelul iniţial;
- la reluarea regimului alimentar, nivelul bilirubinei revine la normal în decurs de 24 ore;
- suplimentarea raţiei alimentare cu lipide, normalizează indicii bilirubinei.

***Testul cu acid nicotinic***

- administrarea intravenoasă a 5-20 mg/zi de acid nicotinic. duce în cele din urmă, la creştetrea de 2-3 ori a nivelului bilirubinei neconjugate în plasmă, în următoarele 3 ore;
- sensibilitatea şi specificitatea acestui test este de 100%.

*Mecanismele posibil implicate:*

- fragilitatea osmotică ridicată a globulelor roşii din sînge;
- creşterea producţiei bilirubinei în splină;
- inhibarea tranzitorie a activităţii hepatice bilirubin – UGT.

***Testul cu fenobarbital sau testul de inducţie enzimatică***

- administrarea a 3-6mg/kg de fenobarbital într-o priză, timp de 3-5 zile, scade nivelul bilirubinei;
- hormonii steroizi, de asemenea, pot reduce nivelul plasmatic al bilirubinei, prin creşterea preluării şi depozitării bilirubinei de către hepatocit.

***Cromatografia în strat subţire*** denotă un raport crescut de monoglucuronid bilirubină la diglucuronid, reflectînd activitatea redusă a bilirubin – UGT.

***Reacţia de polimerizare în lanţ*** este o metodă rapidă de a indentifica noi polimorfisme genetice.

***Examenul histologic*** apreciază un ţesut hepatic normal, cu excepţia, acumulării ocazionale de un pigment brun sau negru în jurul venulelor hepatice terminale.

Investigaţiile imagistice nu sunt necesare pentru a confirma diagnosticul de sindrom Gilbert, dar se efectuează pentru diagnosticul diferenţial cu alte patologii, care evoluează cu sindrom icteric.

**Diagnosticul diferenţial**

Iniţial necesită diferenţiere de cealaltă *hiperbilirubinemie* ereditară *neconjugată* (indirectă), ca sindromul Crigler–Najjar tip I şi tip II (vezi tabelul 3).

**Tabelul 3.**

*Diagnostic diferenţial al hiperbilirubinemiilor ereditare neconjugate.*

| *CRITERII CLINICE* | *SINDROMUL CRIGLER – NAJJAR TIP I* | *SINDROMUL CRIGLER – NAJJAR TIP II* | *SINDROM GILBERT* |
|---|---|---|---|
| ***Transmitere*** | – autosomal-recesiv | – autosomal-recesiv<br>– autosomal-dominant<br>– cu penetraţie incompletă | – autosomal-recesiv<br>– autosomal-dominant |
| ***Cauza*** | – deficit total al enzimei bilirubin-UGT | – deficit marcat al enzimei biliribin-UGT | – deficit parţial al enzimei biliribin-UGT |
| ***Virsta apariţiei*** | – după naştere | – adolescenţă | – adolescenţă |
| ***Manifestările clinice*** | – icter intens<br>– icter nuclear | – icter moderat | – icter moderat<br>– fatigabilitate<br>– disfuncţii vegetative |
| ***Hiperbilirubinemie neconjugată*** | – 20-50 mg/dl | – < 20 mg/dl | – < 3mg/dl |
| ***Pigmenţi biliari în urină*** | – absenţi | – absenţi | – absenţi |
| ***Testele funcţionale*** | – normale | – normale | – normale |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***Aspect histologic*** | – normal | – normal | – normal |
| ***Hepato/ Splenomegalie*** | – absentă | – absentă | – absentă |
| ***Efectul Fenobarbitalului*** | – absent | – prezent | – prezent |
| ***Tratamentul*** | – transplant hepatic | – fenobarbital | – nu necesită tratament |
| ***Pronosticul*** | – nefavorabil<br>– deces în primele 6-18 luni de viaţă | – relativ bun | – benign<br>– favorabil |

**Tabelul 4.**

*Diagnostic diferenţial al sindromului Gilbert şi anemia hemolitică.*

| CRITERIILE DE DIAGNOSTIC | SINDROMUL GILBERT | ANEMIA HEMOLITICĂ |
|---|---|---|
| ***Caracteristica icterului*** | – nuanţă portocalie-roşietică (rubinicterus) | – concomitent cu paliditatea tegumentelor, nuanţă de lămîie a tegumentelor (flavinicterus) |
| ***Cauza icterului*** | – deficit parţial al enzimei glucuronil- transferaza | – producerea în exces a bilirubinei, ce depăşeşte capacitatea ficatului de excreţie a ei |
| ***Prurit cutanat*** | – absent | – absent |
| ***Leziuni de grataj*** | – absent | – absent |
| ***Hepatomegalie*** | – absentă | – absentă/neînsemnată |
| ***Splenomegalie*** | – absentă | – prezentă |
| ***Anemie*** | – absentă | – prezentă |
| ***Reticulocitoză*** | – absentă | – prezentă |
| ***Probe funcţionale hepatice*** | – normale | – normale |
| ***Bilirubina*** | – neconjugată (indirectă) moderată | – neconjugată (indirectă)<br>– severă |
| ***Rezistenţa osmotică a eritrocitelor*** | – nemodificată | – scăzută |
| ***Urobilinogenurie*** | – absentă | – prezentă |
| ***Scaun acolic*** | – absentă | – prezentă |
| ***Biopsia hepatică*** | – aspect normal | – aspect normal/hemosideroză |
| ***Hiperplazia măduvei osoase*** | – absentă | – prezentă |
| ***Testul cu fenobarbital*** | – scade nivelul bilirubinei | – nu are nici un efect |

Apoi, presupune toate patologiile ce evoluează cu *hiperbilirubinemie neconjugată* (indirectă): sindromul Crigler–Najjar, anemia hemolitică (vezi tabelul 4), bolile hepatice acute/cronice, hepatitele virale, rabdomioliză, administrarea medicamentelor (antibiotice).

**Tratamentul.** *Sindromul Gilbert nu necesită tratament medicamentos.*

Luînd în consideraţie, natura benignă, conform ghidurilor internaţionale utilizarea medicamentelor la pacienţii cu sindrom Gilbert este nejustificată.

**Evoluția și complicațiile.** Sindromul Gilbert se caracterizează prin evoluție benignă și neprogresivă, fără dezvoltarea complicațiilor.

**Pronosticul** este favorabil, nefiind periclitat stilul de viață cotidian al pacienților.

### Sindromul Dubin-Johnson

**Definiție.** ***Sindromul Dubin-Johnson*** este o anomalie ereditară, caracterizată prin afectarea excreției bilirubinei conjugate (directe), descrisă în 1954, de Dubin și Johnson.

**Epidemiologie.** Date epidemiologice referitor la sindromul Dubin-Johnson sunt minime, însă se estimează că este o maladie cazuistică, cu excepția evreilor sefarzi, la care ponderea este de 1 caz la 1300 locuitori [Habash, 2009].

**Etiopatogeneza.** Sindromul Dubin–Johnson este fundamentat pe abolirea proteinei asociate rezistenței multidrog (MRP2), de la nivelul membranei apicale a hepatocitului, lipsă datorată mutației genei ABCC2: mutații nonsens, missense, stop prematur sau deleții. MRP2 activează ca o pompă de transport ATP-dependentă, pentru anionii amfifilici organici neconjugați și conjugați cu glutation, glucoronat și sulfat și bilirubina conjugată cu acid glucoronic.

Mecanismele fiziopatologice responsabile de creșterea nivelului bilirubinei serice sunt trecerea („scurgerea") bilirubinei conjugate cu acid glucoronic din hepatocite, pierderea polarității, cu transport contrasens, din hepatocite în plasmă sau refluxul componenților biliari din bilă în sînge.

**Manifestările clinice** debutează tardiv, în adolescență, rar în perioada neonatală. Unica manifestare clinică fiind icterul ușor/moderat, cronic sau intermitent și constant fără prurit. Rar poate fi asociat cu: slăbiciune generală, fatigabilitate, inapetență, apatie, grețuri, vărsături, dureri sau senzație de presiune în hipocondrul drept.

*Semne clinice de alarmă* constituie sindromul icteric prolongat și sindrom hepatosplenomegalic, care nu are încă o explicație.

**Diagnosticul.** ***Testele biochimice.*** *Hiperbilirubinemie*, pe contul fracției conjugate (directe), cu valori de 2-5mg/dl și rareori depășește 20-25mg/dl, iar în plasmă predomină bilirubin-diglucoronidul, în comparație cu maladiile hepatobiliare dobîndite, în care domină bilirubin-monoglucoronidul.

***Testele funcționale hepatice*** sunt în limetele normei, inclusiv nivelul seric al acizilor biliari și a enzimelor de colestază.

***Sumarul de urină*** relevă creșterea raportului dintre coproporfirina I și coproporfirina III. Coproporfirinele sunt produsele secundare ale biosintezei hemului și în mod normal, coproporfirina I este excretată în bilă, iar coproporfirina III preferențial este excretată cu urina.

- *lipsa sindromului Dubin-Johnson:*
  - 25%- coproporfirina I
  - 75%- coproporfirina III
- *prezența sindromului Dubin-Johnson:*
  - 80%- coproporfirina I
  - 20%- coproporfirina III

***Examenul ecografic*** diferențiază colestaza intrahepatică, de cea extrahepatică.

***Examenul histologic hepatic***

- macroscopic: ficatul negru *(black liver)* sau brun (vezi figura 1);
- depunerea pigmentului melaninic-negru sau brun în hepatocite, în special în regiunile pericentrolobulare.

*Depozitarea de pigment în hepatocite este punctul strategic în diagnosticul diferențial a sindomului Dubin - Johnson, comparativ cu sindromul Rotor în care depozitarea de pigment lipsește.*



**fig. 1.** *Aspectul macroscopic al ficatului în sindromul Dubin – Johnson.*

**Tabelul 5.**

*Diagnosticul diferenţial al hiperbilirubinemiilor ereditare conjugate.*

| *CRITERII CLINICE* | *SINDROM DUBIN - JOHNSON* | *SINDROM ROTOR* |
|---|---|---|
| ***Cauza*** | – dereglarea excreţiei bilirubinei conjugate (directe) | – dereglarea excreţiei bilirubinei conjugate (directe) |
| ***Manifestările clinice*** | – icter intermitent/cronic, fatigabilitate, inapetenţă, greaţă, disconfort în hipocondrul drept | – icter intermitent |
| ***Bilirubina*** | – conjugată (directă) | – conjugată (directă) |
| ***Vîrsta apariţiei*** | – adolescenţă, maturitate | – copilărie, adolescenţă |
| ***Pigmenţii biliari în urină*** | – prezenţi în urină | – prezenţi în urină |
| ***Testele funcţionale hepatice*** | – norma | – norma |
| ***Aspect histologic*** | – ficat negru, acumulare de pigment brun sau negru în regiunile pericentrolobulare | – norma, depozitarea de pigment lipseşte |
| ***Splenomegalie*** | – hepato/splenomegalie | – hepato/splenomegalie |
| ***Tratament*** | – nu necesită tratament specific | – nu necesită tratament specific |
| ***Pronosticul*** | – benign, favorabil | – benign, favorabil |

**Diagnosticul diferenţial.** Iniţial necesită diferenţiere de cealaltă *hiperbilirubinemie ereditară conjugată* (directă), ca sindromul Rotor (vezi tabelul 5).

Alte patologii ce necesită a fi diferenţiate sunt maladiile hepatocelulare (hepatitele virale, medicamentoase) sau icterul obstructiv.

**Tratamentul.** *Sindromul Dubin-Johnson nu necesită tratament medicamentos.*

Luînd în consideraţie, natura benignă, conform ghidurilor internaţionale utilizarea medicamentelor la pacienţii cu sindrom Dubin - Johnson este nejustificată. Protocolul terapeutic se aplică doar în agravarea manifestărilor de *colestază (vezi capitolul „Colestaza").*

**Evoluţia şi complicaţiile.** Sindromul Dubin–Johnson este o patologie neprogresivă, fără implicarea complicaţiilor.

**Pronosticul** este favorabil, fiind o afecţiune benignă.

## Sindromul Rotor

**Definiţie.** ***Sindromul Rotor*** este o anomalie ereditară, autosomal-recesivă, fără precizarea cauzei genetice.

Primar, în 1948, a fost numit icter familial nehemolitic, cu reacţia van den Bergh directă, de către Rotor, Manahan şi Florentin.

**Etiopatogeneza.** Sindromul Rotor se caracterizează prin defect al procesului de preluare şi stocaj al bilirubinei şi anionilor organici colefilici.

**Manifestările clinice.** Similar sindromului Dubin – Johnson, singura manifestare clinică fiind icterul uşor/moderat, cronic sau intermitent şi constant fără prurit, rar asociat cu: slăbiciune generală, fatigabilitate, inapetenţă, apatie, greţuri, vărsături, dureri sau senzaţie de presiune în hipocondrul drept.

**Diagnosticul.** ***Hiperbilirubinemie,*** pe contul fracţiei conjugate (directe), cu valori sub 10mg/dl.

***Testele funcţionale hepatice*** sunt în limetele normei, inclusiv nivelul seric al acizilor biliari şi a enzimelor de colestază.

***Examenul histologic hepatic*** este normal, fără depozit de pigment, comparativ cu sindromul Dubin–Johnson.

**Tratamentul.** *Sindromul Rotor nu necesită tratament medicamentos.*

**Evoluția și complicațiile.** Sindromul Rotor este o patologie fără complicații, iar pronosticul este favorabil, fiind o afecțiune benignă.

# Colangita acută

**Definiţie**

***Colangita acută (angiocolita acută)*** este inflamaţia bacteriană acută a ducturilor biliare intra- şi extrahepatice.

**Epidemiologie**

În 1877, Charcot a descris triada colangitei clasice, ce include: icter, febră, durere în hipocondrul drept, cu o pondere de 50-70 % din pacienţii cu colangită, iar în 1959 Reynold a descris pentada determinată de triada clasică asociată cu dereglări neurologice şi hipotensiune arterială.

Colangita acută este o patologie considerată a adultului, după vîrsta de 50 ani, dar nu se exclude şi la copii, cu o rată a mortalităţii de 13-88%, în caz de tratament inoportun. Raportul băieţi/fete este similar, fără o predominanţă de arie geografică şi etnie.

**Etiologie**

Litiaza coledociană era considerată cea mai frecventă cauză a colangitei, dar în ultimii 20 de ani, creşterea efectuării diverselor manipulaţii pe tractul biliar a devenit prima cauză, astfel incidenţa colangitei după colangiopancreatografie retrogradă este de 1-3%.

*Factorul infecţios.* Bilicultura este pozitivă în 80-100% cazuri (vezi tabelul 1).

**Tabelul 1.**

*Agenţii bacterieni din colangită*

| ***Agent etiologic*** | ***Bilicultura*** | ***Hemocultura*** |
|---|---|---|
| *Escherichia coli* | 27 % | 59 % |
| *Klebsiella* | 16 % | 16 % |
| *Enterococcus* | 15 % | 4 % |
| *Streptococcus* | 8 % | - |
| *Enterobacter* | 7 % | - |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 7 % | 5 % |
| *Enterococcus* | - | 4 % |
| *Polibacteriemie* | 30-87 % | 6-16 % |

Alte cauze sunt anomaliile congenitale, infestaţiile parazitare (*Ascaris, Toxocara, Echinococcus spp.*), pancreatita cronică, stricturile, chisturile, colangita sclerozantă, tumorile.

**Patogeneza**

Calea de transmitere a infecţiei poate fi *ascendentă* (iatrogenă, după intervenţie chirurgicală sau endoscopică fistulă biliodigestivă); *hematogenă* (în stări septice); *limfogenă* (prin continuitate de la organele adiacente); prin sistemul venos port.

Colangita constituie obstrucţia parţială sau totală a căilor biliare asociată cu bacteriobilie, urmată de creşterea presiunii intraluminale, multiplicare bacteriană şi septicemie.

Obstrucţia biliară provoacă o stare de lezare imună, cu modificarea florei bacteriene ce colonizează intestinul subţire şi creşterea nivelului biliar de citokine proinflamatorii (TNF-α; Il-6, 8 şi anatagonistul receptorilor Il-1). Aceste 2 mecanisme patogenetice favorizează pătrunderea bacteriilor în bilă prin diverse căi de transmitere. Ulterior infectării bilei survine staza biliară, ce favorizează multiplicarea germenilor, iar creşterea presiuniii intrabiliare poate induce refluxul biliar infectat şi septicemie. O altă acţiune a infectării bilei este că bacteriile pot deconjuga bilirubina şi hidrolizează fosfolipidele, favorizînd litogeneza sau formarea *„sludg-ului"* biliar, care şi mai mult favorizează obstrucţia biliară.

**Morfopatologie**

*Macroscopic*, calea biliară principală este dilatată şi îngroşată, iar mucoasa se caracterizează prin lezare descuamativă şi ulceroasă, în special la nivelul ampulei Vater. În cazul cînd, colangita se extinde la căile biliare intrahepatice, sunt asociate abcese hepatice, iar pe secţiune sunt remarcate cavităţi purulente, ce comunică cu căile biliare.

Bila stagnată este opacă, de culoare maronie, redată de *„sludg-ul"* biliar, iar uneori poate fi purulentă, dar fără clinică de şoc toxico-septic.

În caz de infectare parazitară, localizarea este în funcţie de tipul infestaţiei: *ascaridele:* ducturile biliare, pancreatice, parenchimul hepatic; *clonorhoza*: ducturile biliare, rar ductul pancreatic; *opistorhoza:* ducturile biliare; *fascioloza hepatică:* parenchimul hepatic, epiteliul ductular.

**Manifestările clinice** debutează acut, prin frisoane şi febră de tip septic, asociindu-se cu *triada Charcot*: febră, durere în hipocondrul drept, icter, prezentă la majoritatea pacienţilor cu forme limitate. Copii cu forme severe, generalizate asociate cu septicemie şi şoc se încadrează în *pentada Reynold:* febră, durere în hipocondrul drept, icter, hipotensiune şi confuzie.

**Tabelul 2.**

*Manifestări clinice tipice.*

- 95% febră cu frison;
- 70% - 90% dureri abdominale colicative cu predilecţie în hipocondrul drept;
- 60% icter de intensitate variată;
- 30% hipotensiune arterială;
- 20% statut mental alterat.

Clinic, colangita variază de la forme subclinice (limitate) la forme severe cu septicemie (generalizate) şi include o corelaţie de manifestări clinice tipice şi atipice (generalizate) (vezi tabelele 2, 3).

**Tabelul 3.**

*Manifestări clinice atipice.*

- inapetenţă;
- fenomene dispeptice: greaţă, vomă;
- rigiditate musculară;
- meteorism abdominal;
- prurit, scaune acolice;
- tahicardie.

**Examenul obiectiv** este puţin informativ, sensibilitatea abdominală fiind evidenţiată doar la 60% copii.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** indică anemie în colangita parazitară, leucocitoză cu deviere spre stînga sau leucopenie, trombocitopenie – în forma septică, eozinofilie marcată în colangita parazitară, limfocitoză relativă, VSH accelerat.

***Testele biochimice.*** Hiperbilirubinemie conjugată, peste 2mg/dl, în 88-100% cazuri, creşterea FA în 87% cazuri, GGTP. Nivelul seric al transaminazelor (ALT, AST) este în funcţie de presiunea biliară, în creşterea rapidă a acesteia, pot fi evidenţiate valori foarte mari peste 1000.

***Hemocultura*** este necesar de efectuat în două probe şi este pozitivă în special în timpul frisonului sau în perioadele febrile. Infectarea polibacteriană este întîlnită la 30-87%.

***Markerii virali şi testele imunologice:*** HBsAg, HBeAg, Anti- HBcor sumar, ADN-HBV; Anti-HCV, ARN-HCV; ARN-HVD; Anti-CMV Ig M, Anti-CMV Ig G sunt necesare pentru diagnostic diferenţial.

***Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică sau transhepatică*** cu sau fără drenarea ulterioară a ducturilor biliare rămîne a fi standardul de aur, atît ca metodă de elecţie pentru stabilirea diagnosticului, cît şi ca metodă terapeutică pentru decomprimarea căilor biliare, deşi riscul decesului este 5-10% la pacienţii cu colangită acută.

***Examenul ecografic, radiografia de ansamblu, tomografia computerizată, scintigrafia biliară*** sunt metode cu specificitate redusă în diagnosticul colangitei.

**Tratamentul** (vezi *„Colecistita acută"*).

# FICATUL
## Particularităţi anatomofiziologice

Ficatul este un organ parenchimatos, situat în etajul supramezocolic, în loja hepatică, subdiafragmatic şi toraco-abdominal. Este cel mai voluminos şi greu organ, constituind 1/20 sau 4,38% din greutaea corporală la nou-născut şi o greutate de 120-150g, la 2 ani o dublează, la 3 ani o triplează, iar la pubertate ajunge de 10 ori greutatea de la naştere.

La copilul de 6 luni, marginea ficatului se localizează cu 2-3cm, sub rebordul costal, pe linia mediană, de la 6 luni pînă la 2 ani cu 1,5 cm, de la 3 la 7 ani cu 1,2 cm.

*Marginea inferioară* este ascuţită şi prezintă două incizuri: incizura ligamentului rotund şi incizura cistică. *Marginea posterioară* aparţine feţei superioare a ficatului şi pe ea se află aria nudă a ficatului, care este lipsită de peritoneu şi aderă intim la diafragmă prin tracturi conjunctive.

Ficatul are 2 lobi principali, lobul drept şi lobul stîng, şi două feţe, una inferioară (viscerală, *vezi figura 1*) şi una superioară (diafragmatică).

*Faţa viscerală* este constituită din 4 lobi:

- lobul stîng reprezintă impresiunea gastrică;
- lobul drept vine în raport cu organele: unghiul drept al colonului, flexura superioară a duodenului, glanda suprarenală dreaptă şi rinichiul drept;
- lobul pătrat reprezintă impresiunea gastrică;
- lobul caudat prezintă procesul papilar şi procesul caudat.

*Capsula Glisson* este capsula fibroasă a ficatului, ce se află sub peritoneul visceral şi pătrunde în ficat prin hil, urmărind traiectul vaselor sanguine şi formînd pereţi lamelari conjunctivi care, împreună cu reţeaua vasculară împart parenchimul hepatic în lobuli.

*Lobulul hepatic* este unitatea anatomo-funcţională a ficatului, în număr de pînă la 100000 de lobuli, cu formă de piramidă cu 5-6 laturi, aşezate cu baza spre suprafaţa ficatului şi vîrful spre interior (vezi figura 2). Lobulul hepatic este format din:

- *hepatocite*
- *capilare sinusoide*
- *vena centrolobulară*
- *canaliculele biliare intralobulare.*

La contopirea a trei lobuli se formează spaţiul portal, care conţine o arteră perilobulară (ramură din vena portă), o vena perilobulară (ramură din vena portă), un canalicul biliar perilobular şi vase limfatice, toate învelite într-o stromă conjunctivă dependenţă de capsula Glisson.

*Hepatocitele* au formă poliedrică şi apar pe secţiune cu aspect poligonal, dispuse în spaţiu, sub forma unor lame, formate dintr-un singur rînd de celule. Între lame se delimitează spaţii în care se regăsesc capilarele sinusoide, iar în grosimea unei lame, între hepatocitele adiacente se formează canalicule biliare intralobulare. Fiecare hepatocit vine în contact cu capilarele sinusoidale (polul vascular) şi cu canaliculul biliar intralobular (polul biliar).

Hepatocitul poate să-şi reverse secreţia în canaliculele biliare (secreţie exocrină) sau în sinusoide (secreţie endocrină).

*Canaliculele biliare intralobulare* nu au pereţi proprii, aceştia sunt formaţi de hepatocite, iar spre periferia lobulului capătă pereţi proprii şi se numesc canalicule Hering. Acestea converg către canaliculele biliare perilobulare din spaţiul portal, care, la rîndul lor, se deschid în canaliculele biliare interlobulare. Între pereţii capilarelor sinusoide şi lamele celulare hepatice există *spaţiile Disse*, cu valoare de capilare limfatice. Vena perilobulară de la nivelul spaţiului portal pătrunde în lobul hepatic şi formează sinusoidal hepatic.

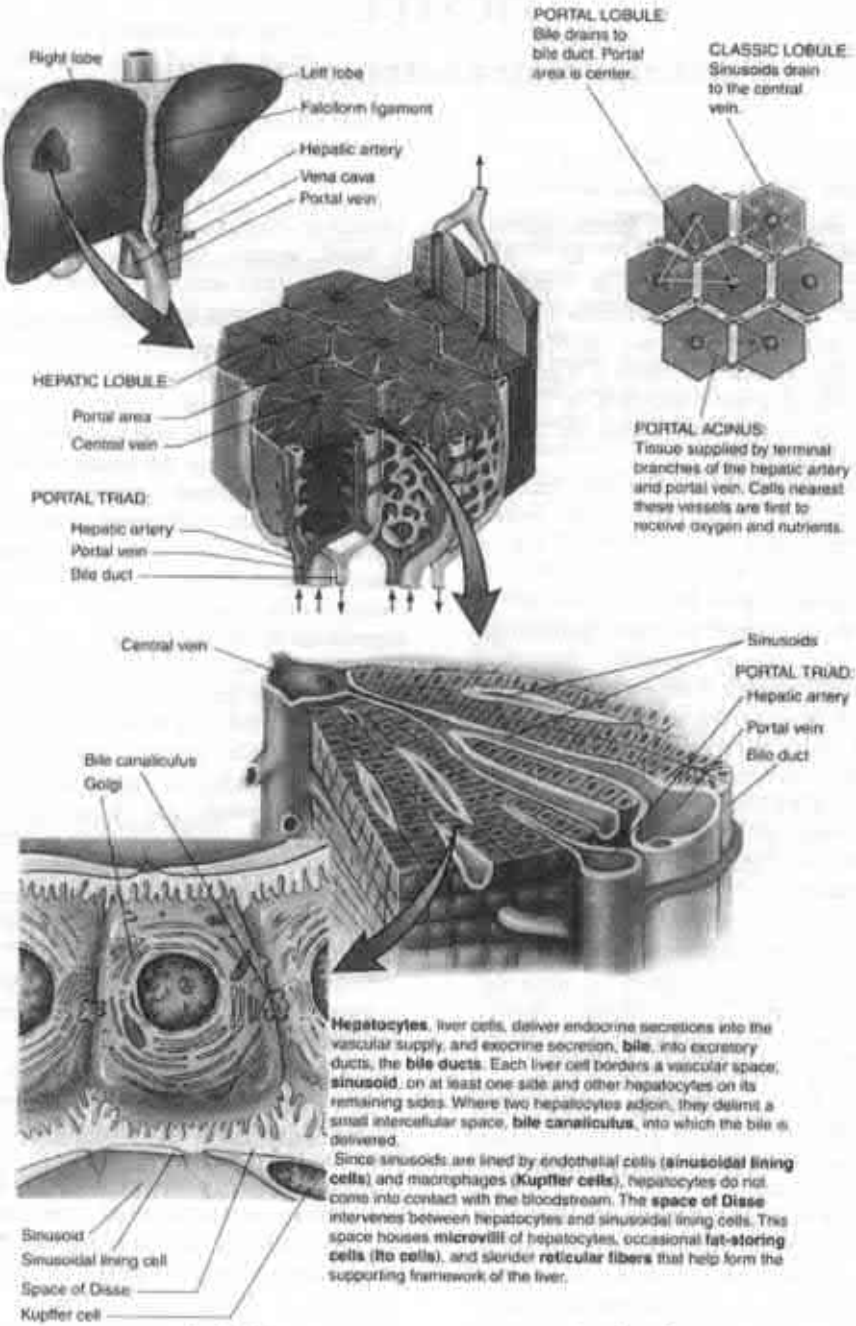



**fig. 1.** *Structura macro- şi microscopică a ficatului.*

În capilarele sinusoide se remarcă prezența unor celule stelate, *celule Kupffer*, care aparțin sistemului reticuloendotelial.

*Sinusoidele lobului hepatic* reprezintă locul de joncțiune al sîngelui arterial (artera hepatică) și sîngele portal (vena portă). Din capilarele sinusoide, sîngele se adună în venele hepatice și se vărsa în vena cavă inferioară. Vasele de sînge din ficat nu au inervație vasodilatatoare, ci doar vasoconstrictoare, astfel că în unele stări de șoc se poate reduce debitul de sînge din ficat ajungîndu-se pînă la necroză hepatică.

*Circulația hepatică* este dublă – funcțională și nutritivă. *Vascularizația nutritivă* transportă sîngele oxigenat, ce provine din artera hepatică (ramură a trunchiului celiac), apoi prin ramificații multiple (lobare, segmentare și interlobare) irigă formațiunile din spațiul interlobular (portal) și formează o rețea în jurul hepatocitelor. În final, aceste capilare se varsă în capilarele sinusoide ale venei porte.

*Vascularizația funcțională* este constituită din ramificațiile venei porte, formează ramuri lobare, segmentare și interlobare, ce transportă sîngele cu substanțe nutritive, absorbite din intestin.

*Inervația* ficatului provine din plexul celiac principal (simpatic) și din nervii vagi (parasimpatic).

# Hepatitele cronice

**Definiţie**

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

**Nomenclatura hepatitelor cronice**

Nomenclatura şi clasificarea hepatitelor cronice rămîne un subiect controversat, deşi Kalk, în 1947 a delimitat şi a definit conceptul de hepatită cronică.

***Prima clasificare a HC*** a fost elaborată în 1968 şi a fost fundamentată pe criterii histologice:

- *HC persistentă* – absenţa leziunilor de necroză de interfaţă;
- *HC activă* – prezenţa leziunilor de interfaţă.

*În 1981*, a fost elaborat un sistem de scorificare histologică denumit *Index de Activitate Histologica (HAI – Histological Activity Index).*

*În 1994, la Congresul Mondial de Gastroenterologie, de la Los Angeles*, a fost adoptat un nou consens privind nomenclatura hepatitelor cronice bazat pe criterii etiopatogenice precum şi scoruri histologice de apreciere a severităţii.

*Actual*, gastroenterologia şi hepatologia modernă este preocupată pentru folosirea unui limbaj comun privind redefinirea periodică a criteriilor de diagnostic şi a terminologiei impuse de progresele tehnice de diagnostic şi tratament.

**Clasificarea etiologică** (*Los Angeles, 1994*)

- hepatită cronică B
- hepatită cronică D
- hepatită cronică C
- hepatită cronică B şi C (B, D şi C)
- hepatita autoimună
- hepatite cronice criptogenetice (neclasificate ca virale sau autoimune)
- hepatită medicamentoasă sau toxică
- ciroza biliară primitivă
- colangita scleroazantă primară
- boala Wilson
- boala hepatică prin defect de alfa-1-antitripsină

Actual, sunt recomandate mai multe scoruri de apreciere histopatologică, pentru gradarea şi stadializarea HC. Noi ne-am propus să le redăm în mod cronologic (vezi tabelele 1, 2, 3).

**Tabelul 1.**

*Scorul Knodell, 1981.*

| **Necroză periportală (NP) şi necroză în punte** | |
|---|---|
| NP absentă | **0** |
| NP minimă | **1** |
| NP moderată (<50%) | **3** |
| NP severă (>50%) | **4** |
| NP moderată şi necroză în punte | **5** |
| NP severă şi necroză în punte | **6** |
| Necroză multilobulară | **10** |
| **Leziuni degenerative şi necroză lobulară** | |
| Absentă | **0** |
| Minimă (<1/4 lobuli) | **1** |
| Moderate (atinge 1/4 - 2/3 din lobuli) | **3** |
| Severe (> 2/3 lobuli) | **4** |
| **Inflamaţie portală** | |
| Absentă | **0** |
| Minimă (<1/4) | **1** |
| Moderată (2/3) | **3** |
| Severă (>2/3) | **4** |
| **Fibroză** | |
| Absentă | **0** |
| Fibroză portală minimă | **1** |
| Fibroză în spaţiul Disse | **1** |
| Fibroză în punte | **3** |
| Ciroză | **4** |
| *Scor final: 7 – 10 = hepatita cronică persistentă* | |
| *Scor final: > 14 = hepatita cronică activă* | |

În 1995, *Ishac* perfectează scorul *Knodel* (vezi tabelul 2), introducand *indicele*

*de activitate histologică modificat* remarcînd 4 stadializări de severitate a HC:

- 1-3 – minimă,
- 4-8 – uşoară,
- 9-12 – moderată,
- 13-18 – severă.

**Tabelul 2.**

*Staging modificat, Ishak şi colab., 1995*

| **Stadializarea (*Staging*)** | |
|---|---|
| Fibroză absentă | **0** |
| Expansiuni fibroase a cîtorva arii portale, ± septuri fibroase scurte | **1** |
| Expansiuni fibroase a majorităţii ariilor portale, ± septuri fibroase scurte | **2** |
| Expansiuni fibroase a majorităţii ariilor portale, cu *bridging* porto-portal ocazional | **3** |
| Expansiuni fibroase a majorităţii ariilor portale, cu *bridging* marcat (porto-portal, porto-central) | **4** |
| *Bridging* marcat (porto-portal si/sau porto/central, cu noduli ocazionali) | **5** |
| Ciroză, probabilă/definită | **6** |
| **Criterii suplimentare:** fibroză intraacinară, fibroză perivenulară sau flebosclerozа venulelor hepatice terminale. | |

**Tabelul 3.**

*Cuantificarea scorului HAI, 1999.*

| **Necroză periportală +/- necroză în punte** | |
|---|---|
| Absentă | **0** |
| Necroză parcelară *(PN)* discretă | **1** |
| PN moderată (<50%) | **3** |
| PN marcată (>50%) | **4** |
| PN moderată + necroză în punte | **5** |
| PN severă + necroză în punte | **6** |
| Necroză multilobulară | **10** |
| **Necroză focală şi leziuni degenerative intralobulare** | |
| Absentă | **0** |
| Discretă (<1/3) | **1** |
| Moderată (1/3 – 2/3) | **3** |
| Marcată (>2/3) | **4** |
| **Inflamaţie portală** | |
| Absentă | **0** |
| Discretă (<1/3) | **1** |
| Moderată (1/3 – 2/3) | **3** |
| Marcată (>2/3) | **4** |
| **Fibroză** | |
| Absentă | **0** |
| Expansiune fibroasă a spaţiilor porte | **1** |
| Fibroză în punte | **3** |
| Ciroză | **4** |

**Manifestările clinice** sunt comune pentru hepatitele cronice, cu anumite particularităţi legate de etiologie, cele mai frecvente fiind:

- sindromul astenovegetativ
- sindromul dispeptic
- inapetenţă/anorexie
- intoleranţe alimentare
- hepatalgii (postprandiale de efort).

*Examenul fizic remarcă:*

- icter
- eritem palmo-plantar, facial
- hepatosplenomegalie
- sindrom hemorogipar – purpura, echimoze, sîngerări ale mucoaselor
- manifestări sistemice – vasculita, artrita.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** este nemodificată sau poate prezenta leucopenie moderată cu neutropenie, VSH-ul este în limitele normei sau accelerat.

***Testele biochimice*** reprezintă markeri ai intensităţii şi complexităţii leziunilor hepatice, fiind indispensabile pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial, precum şi pentru aprecierea prognosticului şi răspunsului la tratament.

**Sindromul mezenchimal inflamator:** ↑ – leucocitele, VSH, globulinele serice, albumine/globuline, Ig serice, proba cu timol.

**Sindromul de colestază:** ↑ – Bilirubina totală, colesterol total, B-lipoproteidele, fosfolipidele, trigliceridele, FA, GGTP, 5-nucleotidaza.

**Sindromul hepatopriv:** ↓ – proteina totală, albumina, ureea, indicele protrombinic, fibrinogen.

**Sindromul de citoliză:** ↑ – ALT, AST, LDH

***Markerii virali***, pentru virusurile hepatice B, C şi D, în special în vederea terapiei antivirale.

***Modificările histologice*** reprezintă criteriul cel mai valoros pentru aprecierea cronicizării şi a formei clinice de HC şi este indispensabil pentru instituirea tratamentului cu INF.

Conceptul de grading şi staging (Knodell) în afecţiunile hepatice cronice este împrumutat din patologia tumorală şi este bazat pe activitatea necroinflamatorie

(grading) şi pe modificarile arhitecturale datorate fibrozei hepatice (staging).

***Examenul ecografic abdominal standard şi Doppler*** sunt utile pentru aprecierea diametrelor hepatice, a venei porte, CBP şi permite diagnosticul diferenţial al cirozei şi al proceselor înlocuitoare de spaţiu.

***Examenul endoscopic*** pentru aprecierea varicelor esofagiene, în caz de hipertensiune portală.

***Scintigrama hepatică*** remarcă prezenţa hepatomegaliei, omogenitatea captării hepatice, prezenţa captării splenice, permite diferenţierea de cirozã.

***CT si RMN*** sunt indicate cînd celelate metode nu permit stabilirea diagnosticului definitiv.

**Tratamentul medicamnetos** este fundamentat pe tratamentul etiopatogenetic şi este redat la patologiile date.

# Hepatitele virale

## Hepatita virală A

**Epidemiologie**

Virusul hepatitei A (VHA) a fost identificat de Feinstone, în 1973. Hepatita virală A apare în epidemii multianuale, fie sporadic, constituind circa 70% din hepatitele virale. HVA este infecţia ţărilor în curs de dezvoltare, cu un nivel igienic precar, în special Africa, Asia sau America Centrală şi de Sud, incidenţa ajungînd pînă la 150/100.000 locuitori/anual (OMS) şi incidenţă scazută în ţările industrializate – 1,5 cazuri/100.000 locuitori (Statele Unite, Germania).

***Sursa de infecţie*** – persoana bolnavă de HVA cu forme manifeste şi asimptomatice.

***Mecanismul de transmitere*** – *fecal-oral.*

***Calea de transmitere***: *hidrică, alimentară, habituală* (contact direct şi indirect), însă în cca 40% dintre cazurile raportate calea de transmitere rămîne necunoscută.

***Receptivitatea este generală,*** afectează copii şi adulţii tineri, indiferent de gen şi rasă. La sugari este excepţională, datorită imunităţii materne. Picul maximal este la copii de 3-10 ani, astfel încît din numărul total de pacienţi cu HVA, copiii sub vîrsta de 14 ani constituie 60- 80%.

***Contagiozitatea*** iniţiază cu 1-2 săptămîni anterior debutului. VHA se transmite prin materii fecale contaminate, în scaunul pacienţilor infectaţi existînd o concentraţie crescută de virioni începînd din a 3a – 10a zi de la debutul bolii si pana la 1-2 săptămîni de la apariţia icterului. Excreţia de virioni în fecale este mai îndelungată la copii imunocompromişi (pînă la 4-5 luni dupa contactul infectant) decît la copiii sănătoşi.

***Sezonalitatea maladiei*** este datorată transmiterii digestive, cu vîrf de morbiditate toamna şi iarna.




**fig. 1.** *Prevalenţa hepatitei virale A, 2005.*

**Etiologie**

*Virusul hepatitei A* este un virus de 27 nm, ARN simplu-spiralat, ce aparţine genului heparnavirus din familia Picornaviridae, alături de enterovirusuri. Este lipsit de înveliş protector, posedă un singur lanţ ARN şi o nucleocapsidă cu 4 proteine (VP1-4), iar una dintre acestea (VP-1) are rol în răspunsul imun al organismului faţă de infecţia cu VHA. Replicarea virală este realizată în citoplasma hepatocitelor.

**Patogeneza** VHA parcurge mai multe etape:

- *multiplicarea extrahepatică* - după ingerare, virusul se multiplică în orofaringe şi jejun;
- pătruns în sînge, induce *viremia*, care are loc în stare de sănătate aparentă (perioada de incubaţie);
- *invadarea şi multiplicarea intrahepatocitară* a virusului;
- *activarea sistemului imun celular şi umoral.*

**Manifestările clinice** au un spectru larg, de la forme asimptomatice sau subclinice, pînă la forme colestatice, şi chiar insuficienţă hepatică fulminantă.

Formele simptomatice anicterice sunt mai frecvente decît cele icterice (doar 30% dintre pacienţi fac icter).

Manifestările clinice evoluează prin etape clinice distincte: incubaţie, invazie, perioada de stare, declin şi covalescenţă.

**Incubaţia** este variabilă, în medie 30 zile (limite 15-49 zile) şi corespunde cu debutul clinic, care este divers în manifestări clinice, evoluînd sub diferite forme:

***Forma dispeptică*** este cea mai frecventă întîlnită, manifestîndu-se prin inapetenţă, greaţă, vărsături alimentare/bilioase, dureri abdominale, diaree, uneori constipaţie.

***Forma astenovegetativă:*** apatie, slăbiciune generală, adinamie

***Forma pseudogripală sau catarală:*** astenie, febră (38-39°C), mialgii, poliartralgii, cefalee.

***Forma neuropsihică:*** agitaţie psihomotorie - nervozitate excesivă, deficit de concentrare, insomnii, depresie de diferite grade şi/sau forme comatoase de diferite grade, caracteristice formelor fulminante (1-2% în HAV).

***Forma pseudoreumatismală:*** artralgii simetrice, predominant nocturne şi fără modificări locale.

***Forma cu manifestări cutanate:*** erupţii scarlatiniforme, urticariene, purpurice.

***Forma pseudochirurgicală*** sau atipică de: apendicită, colică biliară; pancreatită, angiocolită.

***Forma mixtă*** evoluează printr-o complexitate de manifestări clinice.

**Invazia** durează circa 3-7 zile şi se caracterizează prin manifestări comune pentru toate formele de debut: modificarea culorii urinii şi fecalelor, asocierea hepatomegaliei moderate şi a splenomegaliei uşoare, dar în special atenuarea clinicii, odată cu apariţia icterului, ce remarcă depăşirea picului de lezare hepatocitară.

**Perioada de stare** durează circa 14-21 zile şi corespunde restabilirii stării de bine a pacientului, cu dispariţia treptată a manifestărilor clinice.

**Convalescenţa** durează circa 1-3 luni şi se caracterizează prin regresia totală a simptomatologiei.

**Examenul fizic**

Icterul si hepatomegalia apar la 70-80% dintre pacientii simptomatici. Alte manifestari sunt: splenomegalia, rash, limfadenopatie cervicală sau cu altă localizare.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** este nemodificată sau poate prezenta leucopenie moderată cu neutropenie, VSH-ul este în limitele normei.

***Testele biochimice*** remarcă, la pacienţii simptomatici, creşterea marcată a transaminazelor serice, a bilirubinei totale, pe contul celei directe, şi a FA. ALT are de obicei valori mai mari decît AST, cu cca 1000 UI/L. Creşterea şi picul transaminazelor serice apare de obicei înaintea creşterii şi, respectiv, vîrfului concentraţiei de bilirubină.

***Markerii specifici***, pentru diagnosticul specific, *OMS* recomandă două teste, evaluate prin metoda imunoenzimatică (ELISA): anti - VHA IgM şi IgG.

***Anti-VHA IgM*** reprezintă „standardul de aur" pentru diagnosticul infecției acute cu VHA și sunt prezenți la 99% dintre pacienții cu simptomatologia aparentă. Concentratia anti VHA-IgM atinge un vîrf în a 2-a lună de boală, apoi aceștia scad lent, pînă devin nedetectabili de obicei după 6-12 luni. Uneori acești anticorpi persistă timp îndelungat, de aceea aprecierea anti-VHA-IgM la indivizii asimptomatici nu indică neaparat o infecție acută, ci poate fi consecința unui contact asimptomatic VHA recent (CDC 2005).

***Anticorpii anti-VHA-IgG*** apar în faza de convalescență, rămînînd pozitivi, uneori și toata viața, asigurînd imunitatea de lungă durată împotriva unei reinfecții cu VHA.

***Examenul ecografic*** evidențiază hepatomegalie, cu ecogenitate în limitele normei și uneori splenomegalie.

***Scintigrafia hepatică, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară*** pentru excluderea altor patologii.

***Examenul histologic*** arată inflamație portală intensă, necroză focală și corpi acidofili.

**Tratamentul antiviral** nu se impune, terapia este simptomatică, deoarece hepatita acută cu virus hepatitic A este o boală autolimitantă.

**Evoluția**

În 85% dintre cazuri simptomatologia clinică și semnele de laborator se remit în 3 luni. După 6 luni majoritatea pacienților sunt complet vindecați.

În 6–10% cazuri VHA poate avea o evoluție clinică bifazică sau o recădere. Primul episod dureaza 3-5 săptămîni și este urmat de o perioadă de remisiune, caracterizată de normalizarea testelor biochimice hepatice, cu durata de 4-5 săptămîni. Recăderea poate mima episodul inițial de hepatită acută A, iar anticorpii anti-VHA IgM persistă în tot acest interval. Deși, este descrisă evoluția bifazică infecția cu virus hepatitic A nu evoluează niciodata spre cronicizare.

O evoluție letală a hepatitei virale A apare la 0,1% dintre copii.

**Profilaxie**

*Profilaxia primară* prevede măsuri generale de igienă: spălatul mîinilor, controlul surselor de apă potabilă.

*Profilaxia secundară*. Vaccinul anti-hepatitic A este cel mai eficient pentru a preveni infecția în cazul expunerii. Acesta acordă o protecție de 94-100%, daca este efectuat corect (ambele doze), deși eficacitatea sa scade la persoanele cu imunosupresie. Pentru contactați este utilă o doza de imunoglobulină umană alături de vaccinarea anti-hepatită virală A. La administrarea vaccinului sau imunoglobulinei, în primele 2 săptămîni de la expunere, simptomatologia hepatitei A nu se va instala.

# Hepatita virală E

**Epidemiologie**

Zonele hiperendemice pentru hepatita E sunt regiuni din Asia, Africa, America Centrală şi Orientul Mijlociu, similar particularităţilor epidemiologice ale VHA. În ţările industrializate infecţia apare sporadic, în special la persoanele care călătoresc în zone endemice pentru VHE.

În India peste 70% din hepatitele acute cu VHE sunt reprezentate de cazurile pediatrice, iar 80% dintre acestea fiind cazuri sporadice (fără filiaţiune de caz).

***Sursa de infecţie*** – persoana bolnavă de HVE cu forme manifeste şi asimptomatice, însă virusul poate fi identificat şi în gîndacii de bucătărie, ţînţari, fluturi şi alte insecte - în zonele endemice (India, Mexic etc.).

***Mecanismul de transmitere*** – *fecal-oral* (90%), în special prin apă contaminată (70%), prin alimente contaminate (20%), sau prin contact direct persoană - persoană. Este important de reţinutcă virusul apare în materiile fecale înainte de instalarea fazei icterice, şi persistă pe toată perioada cît nivelul ALT-ului este crescut.

În zonele în care VHE este endemic poate apărea şi transmiterea parenterală prin transfuzii de sînge contaminat.

Altă cale de transmitere este cea zoonotică prin carnea de porcine, mistreţ, caprioară insuficient tratată termic.

***Transmiterea materno-fetală*** este, la fel, posibilă - un studiu realizat pe 8 femei însărcinate cu hepatita acuta E a indicat prezenţa viremiei ARN-VHE la 5 dintre nou-nascuţii acestora, iar alt studiu raportează că, virusul hepatitic E a fost izolat şi din laptele matern.

**Etiologie**

Virusul hepatitei E, asemanător VHA, este un virus neanvelopat, de 27-34 nm, cu ARN simplu-spiralat, fiind singurul membru al genului Hepevirus din familia Hepeviridiea. Se caracterizează prin 4 genotipuri şi 24 subtipuri virale, cu distribuţie geografică particulara, astfel, că genotipul 1 şi 2 par a fi specifice omului, în timp ce genotipul 3 şi 4 infectează şi porcul sau animalele sălbatice.

**Manifestările clinice** se caracterizează de la forme asimptomatice sau subclinice, pînă la insuficienţă hepatica fulminantă.

**Perioada de incubaţie** este foarte prelungită 15-60 zile, cu simptomatologie diversă, dar comună pentru VHA.

**Debutul** este insidios, cu faza prodromală de 1-4 zile manifestată prin sindromul pseudogripal, asociat cu disconfort abdominal, anorexie, greaţă, vărsături, scaune decolorate, urină hipercromă. Icterul este cel mai important semn, asociat de simptome generale ca astenie, anorexie şi febră. Apariţia icterului, caracteristic însoţit de prurit diminuează simptomatologia, cu excepţia disconfortului gastric care poate persista o perioadă mai îndelungată.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** relevă leucopenie cu limfocitoză relativă.

***Testele biochimice*** denotă creşterea nivelului bilirubinei totale, pe contul celei directe, cu predominarea fracţiei conjugate, ALT, AST, GGTP, FA.

Nivelul seric al ALT nu corelează strict cu starea clinică, mai mult decît atît, acesta scade foarte mult după primele 10 zile, atingînd valori normale spre 6 săptămîni de boală.

***Markerii specifici*** se bazează pe detecţia anticorpilor anti-VHE IgM/IgG sau a ARN-VHE în ser sau materii fecale, acidul nucleic viral seric sau fecal fiind markerul cel mai timpuriu de infecţie, ce persistă 1-6 săptămîni după apariţia simptomatologiei clinice. AcVHE-IgM (70-90%) sunt caracteristici pentru boala acută si ramîn pozitivi cîteva luni, fiind înlocuiţi apoi de

AcVHE-IgG (50-70%), ce pot apărea din a 2-a săptămînă de evoluţie clinică a bolii.

***Examenul histologic*** indică leziuni de tip hepatită acută, cu activitate necro-inflamatorie intensă, depuneri de fier la nivel hepatic şi semne de colestază, mai rar necroză confluentă.

**Tratamentul** este simptomatic, iar cazurile cu evoluţie spre insuficienţă hepatică fulminantă necesită transplant hepatic.

**Evoluţia** hepatitei E este mai gravă decît a hepatitei A, datorită posibilităţii de apariţie a coagulopatiei de consum şi a colestazei (50%), însă atît simptomatologia, cît şi testele de laborator revin la normal după cîteva săptămîni, pînă la doua luni.

Un studiu japonez a remarcat că evoluţia clinica a hepatitei E, cu genotipul 4 este mai severă, decît cea determinată de genotipul 3. Copii infectaţi cu genotip 4 VHE prezintă vîrf de transaminaze semnificativ mai mare (valoarea mediană pentru ALT a fost 3430 UI/l pentru genotip 4, versus 1052 UI/l pentru genotipul 3), un prag mai scăzut de normalizare a timpului de protrombina (61 vesus 84%) şi o perioada de spitalizare prelungita (26,5 versus 18 zile).

Ipoteza conform căreia hepatita E nu cronicizează este atribuită pacienţilor sănătoşi infectaţi, deoarece 2 studii recente au observat leziuni histologice de hepatită cronică cu VHE, la pacienţii imunocompromişi.

# Hepatita virală B

**Definiţii**

***Hepatita virală B cronică*** este o afecţiune inflamatoare a ficatului, cauzată de VHB, cu o durată de cel puţin 6 luni, cu potenţial evolutiv spre ciroză.

***Remisia de lungă durată*** este definită prin apariţia seroconversiei în sistemul antigenic HBe sau supresia replicării virale observată prin ADN VHB plasmatic nedetectabil.

***Rezistenţa VHB*** constituie o creştere a ADN VHB cu peste 1 log în timpul terapiei.

**Scurt istoric**

Icterul epidemic a fost descris de Hipocrat în secolul 5 î.e.n.. Primele cazuri înregistrate de „hepatită serică" sau hepatita B se crede că au fost cele apărute în urma administrării vaccinului împotriva variolei conţinînd limfa umană, la muncitorii din porturile din Germania, 1883. La începutul şi la mijlocul secolului 20, „hepatita serică" a fost depistată în mod repetat la cei care utilizau ace şi seringi contaminate. Rolul sîngelui ca vehicul pentru transmiterea virusului a fost argumentată în 1943, cînd Beeson a descris icterul la 7 pacienţi care primiseră transfuzii de sînge. Antigenul Australian, denumit ulterior antigenul de suprafaţă al hepatitei B (HBsAg), a fost descris pentru prima dată de Blumberg, în 1965, iar particula Dane (virionul complet al hepatitei B) a fost identificată în 1970. Ulterior, a urmat identificarea markerilor serologici pentru infecţia VHB.

**Epidemiologie**

Virusul hepatitei B (VHB) infectează mai mult de 350 de mln de persoane la nivel mondial, iar conform *OMS* hepatitele virale B sunt unele din cele mai răspîndite patologii infecţioase din lume.

Aproximativ 5% din populaţia lumii este infectată cu VHB, fiind principala cauză la nivel mondial de hepatită cronică, ciroză şi carcinom hepatocelular.

Conform prevalenţei portajului cronic de HBsAg se disting 3 zone de endemicitate: *intensă, moderată şi mică.*

*Zone cu endemicitate intensă,* prevalenţa Ag HBs este de > 8%, se consideră zonele unde purătorii de Ag HBs alcătuiesc 75-90% din populaţia generală, din acestea fac parte Africa Sub-Sahariană, Asia de Sud-Est şi China meridională. Contaminarea se produce prin transmisie verticală (mamă-copil) sau în primele luni de viaţă; evoluţia acută este rară, pe cînd rata de cronicizare atinge 90%.

*Zone cu endemicitate medie,* prevalenţa Ag HBs este de 2-8%, iar Ac anti-HBs de 20-55%, din acestea fac parte Orientul apropiat, Europa de Est, Russia şi ţările mediterane. Infectarea are loc în primii ani de viaţă, primind denumirea de infecţie de *„tip Orient"*.

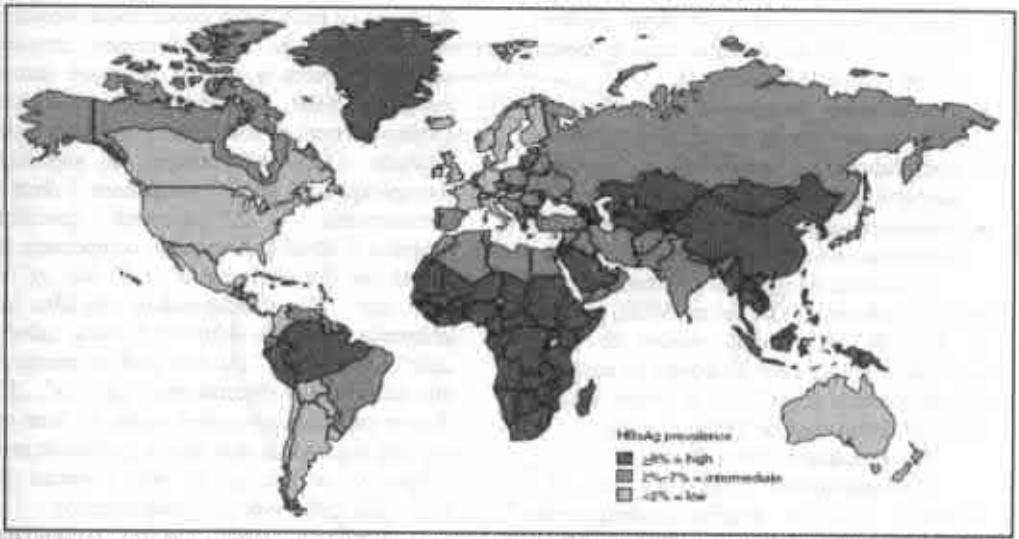
*Zone cu endemicitate mică,* purtători de Ag HBs sunt mai puţin de 2%, iar posesori ai Ac anti-HBs este de 2-6% din populaţia genrală, din acestea fac parte ţările Europei de Vest, Australia, America de Nord. În astfel de zone prevalează infectara adolecenţilor şi adulţilor de vîrstă tînără, fenomenul fiind denumit infectare *„tip Occident"* (vezi figura 1).

Există şi zone geografice unde predomină modelul infecţiei sporadice, cu expunere parenterală sau sexuală. Dintre aceştea numai 10% fac boală cu evoluţie cronică, iar 3% din ei au evoluţie gravă şi leziuni hepatice progresive.

Frecvenţa VHB este variabilă şi în funcţie de nivelul de dezvoltare socio-economică, astfel în ţările industrializate (SUA, Europa Ocidentală) incidenţa infecţiei este sub 1%, în ţările cu nivel mediu este pînă la 7%, iar în ţările sărace 8-20%.

Prevalenţa infecţici cu VHB este mai mare în rîndul populaţiei de culoare, decît în rîndul populaţiei albe. Potrivit *CDC*, aproximativ 20% din cazurile noi raportate, în Statele Unite, sunt afro-americani.

FIGURE 3. Geographic distribution of chronic hepatitis B virus (HBV) infection — worldwide, 2006*




* For multiple countries, estimates of prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg), a marker of chronic HBV infection, are based on limited data and might not reflect current prevalence in countries that have implemented childhood hepatitis B vaccination. In addition, HBsAg prevalence might vary within countries by subpopulation and locality.
Source: CDC. Travelers' health: yellow book. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2008. Available at http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2008/chapter-4-hepatitis.aspx.

VHB ocupă locul al II-lea în carcinogeneză, fiind plasat după consumul de tutun; produce inflamație cronică a ficatului la 5% din populația mondială și este responsabil anual de moartea a 200000 de oameni, fiind considerat a IX-a cauză de deces la om.

***Sursa de infecție*** – bolnavii, atît cu forma acută, cît și cronică de evoluție a infecției. Bolnavii cu hepatită cronică virală B pot fi sursă de infecție pe parcursul întregii vieți.

***Mecanismul de transmitere***

- Perinatală
- Orizontală
- Percutană
- Prin transfuzie
- Sexuală
- Infecții nosocomiale
- Prin transplantul de organ

Mecanismul de transmitere este variabil, în funcție de aria geografică. *Infecția perinatală* reprezintă modalitatea predominantă de transmitere în ariile cu prevalență înaltă (Africa Sub-Sahariană). *Transmiterea orizontală*, în special, în primii ani din copilărie, este considerată calea majoră de transmitere în ariile cu prevalență intermediară. Contactul sexual neprotejat este calea principal de transmitere în ariile cu prevalență scazută.

- *Transmiterea perinatală* poate avea loc „in utero", în timpul expulziei sau după naștere. Rata de infecție poate fi de pînă la 90%, deși, vaccinarea neonatală este foarte eficientă (95%). Riscul transmiterii de la mamă la copil este legat de rata replicării VHB la mamă, fiind o corelație directă între nivelurile ADN VHB și probabilitatea transmiterii. La mamele cu replicare înaltă a VHB riscul transmiterii poate fi de pînă la 85-90%, și scade continuu odată cu scăderea nivelelor de ADN VHB. Contaminarea rezultă din contactul cu sîngele sau alte produse infectante. Transmisia perinatală este posibilă, de asemenea, în cazul în care mama se infectează în timpul gravidității. În acest caz, este important termenul sarcinii: riscul este nul dacă infecția are loc în primul trimestru de sarcină, dar crește mult în al doilea și al treilea trimestru (90% risc). Transmisia perinatală se asociază cu riscul crescut al portajului cronic la copil (90 devin purtători dacă sunt infectați la vîrstă mică).
- *Transmiterea orizontală* poate avea loc prin leziuni la nivelul tegumentelor, mucoaselor sau prin contact direct cu alți

copii, dar şi prin obiecte casnice contaminate (periuţele de dinţi, jucării), deoarece VHB poate supravieţui în mediul extern o perioadă îndelungată.

- *Transmiterea parenterală* (transfuzii de sînge şi derivate de sînge, injecţii, tatuaje, manichiură, pedichiură, manevre stomatologice).
- *Transmiterea sexuală*, prin contact sexual neprotejat cu o persoana infectată cuVHB.

Cantitatea de material infectat, suficient pentru producerea infecţiei cu VHB, poate fi de 0,00004 ml.Volumul mediu de sînge inoculat în timpul unei înţepături cu acul este de aproximativ 0,0001 ml şi poate conţine 100 doze infecţioase de VHB.

***Receptivitatea*** este generală.

***Contagiozitatea*** iniţiază cu 2-8 săptămîni pînă la apariţia manifestărilor clinice ale HVB acute, prezentînd un risc de infectare cu VHB pentru membrii familiei, partenerii sexuali.

**Etiologie**

VHB este un virus mic, cu învelis dublu, din *familia Hepadnaviridae*. Numele *Hepadnaviridae* al familiei are la bază aspectul clinic al infecţiei şi organele ţintă afectate (ficat, clasic/greaca veche: hepar) şi acidul nucleic, ADN. Are două componente structurale: anvelopa, ce conţine trei antigene de suprafaţă şi nucleocapsida (ADN-polimerază şi genom viral). Învelişul viral al VHB (anvelopa) este constituit din lipoproteide în care se numără şi cele trei tipuri de proteină (proteina majoră, proteina medie şi proteina mare) cu rol de determinanţi antigenici. Proteina majoră este cea mai abundentă proteină, ea conţine 226 aminoacizi; proteina medie este componentă din 281 aminoacizi, ea conţine un receptor pentru albumină şi este foarte imunogenă; proteina mare conţine 380-400 aminoacizi, prin receptori ea este importantă în legarea virusului de celulele hepatice. Proteina de supafaţă, denumită de la prima sa descoperire ca antigenul Australia, la moment este denumit AgHBs. Concentraţia sa în sîngele periferic în cazul infectătrii este diferită, de la 1-10 ng/ml detectate numai cu ajutorul a celor mai sensibile metode, pînă la 500mkg/ml, depăşind cu mult însăşi concentraţia virusului în organism. În cazul formelor cronice, sinteza în exces a AgHBs se poate datora integrării VHB în genomul hepatocitelor. După structura sa antigenică AgHBs nu este omogen. Complexul antigen de suprafaţă (complexul-S) este component dintr-o determinantă – „a" comună, specifică grupului şi două determinante componente la rîndul său din altele patru – „d" sau „y" şi „w" sau „r". Corespunzător AgHBs se diferenţiază în patru subtipuri de bază: „adw", „adr", „ayw", „ayr". Au fost însă delimitate şi alte subtipuri de determinante: „g", „x", „f". Tot pe suprafaţa anvelopei virale, în zona ce precedă regiunea S sunt situate proteinele pre-S: pre-$S_1$ şi pre-$S_2$ cu rol impotant în interelaţia dintre virus şi celula hepatică.

Structural VHB conţine perinuclear nişte formaţiuni sferice dense, care sunt numite particulele Dein. Ele sunt înconjurate de nişte particule filamentoase sferice şi tubulare de diferite dimensiuni. Porţiunea centrală a virusului este reprezentată de nucleocapsida (core) virală. Ea conţine cei mai importanţi antigeni, care determină activitatea replicativă a VHB. Acesta este antigenul intern sau *core* AgHBcore (AgHBc) şi antigenul amplasat în imediata sa apropiere AgHBpre-*core* (AgHBe). Acesta din urmă fiind în apropiere oferă porţiunea sa solubilă a secretului său. Se admite existenţa a două varinate de pre-*core*: AgHBe-1, AgHBe-2 diferenţiindu-se după gradul delegătură cu AgHBc. Spre deosebire de AgHBcor găsit în exclusivitate numai în bioptatele hepatice, AgHBe circulă în sîngele periferic al infectatului. Astfel, determinarea acestuia în sîngele periferic la suseptibili este de primă necesitate el indicînd indirect prezenţa AgHBc în nucleele hepatocitare.

Genomul de 3,2 kb îl face infecţios pentru om (vezi figura 2). El conţine ADN circular dublu spiralat numai parţial succedate de numeroase regiuni unispiralate cu diferite dimensiuni. ADN-polimeraza caraterizează intensitatea replicării virale.

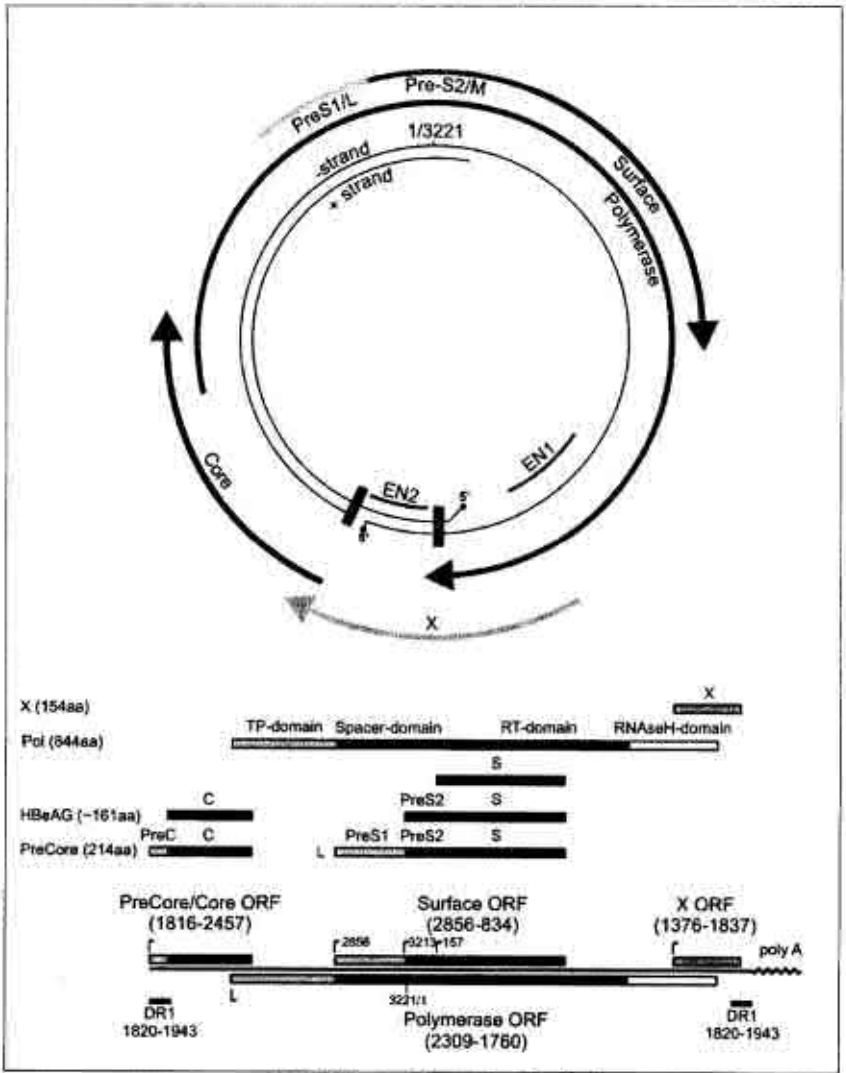



**fig. 2.** *Genomul hepatitei virale B.*

Prezența VHB în organism poate fi argumentată prin evidențierea ***markerilor serologici*** specifici.

***Markerii de înveliș*:**

- **Antigenul HBs,** prezent atît în hepatitele acute și cronice, cît și la purtătorii de VHB; iar în cazul evoluției favorabile, autolimitată, a infecției, dispare din serul bolnavului după 2-3 luni.
- **Anticorpii anti-HBs** apar la 4-6 luni, după dispariția antigenului HBs; semnificația lor este aceea de evoluție spre vindecare și instalarea imunității specifice de tip.

***Markerii capsidei*:**

- **Anticorpii anti-HBc** apar precoce în sîngele bolnavului, concomitent cu AgHBs și sunt marcheri specifici ai infecției, persistînd în ser ani de zile, fiind importanți în diagnosticul retrospectiv de infecție cu VHB.
- **Antigenul HBe** apare în ser concomitent cu AgHBs, fiind marker indicator al replicării virale și, totodată, al riscului de contagiune. Persistența sa în ser mai mult de 2-3- luni atrage atenția asupra evoluției spre cronicizarea bolii.

– **Anticorpii anti-HBe** pot fi evidenţiaţi în ser după dispariţia AgHBe, marcînd încetarea contagiozităţii şi evoluţia favorabilă a infecţiei.

***Markerul enzimatic*** al infecţiei cu VHB este **ADN-polimeraza (cantitativ şi calitativ),** ce apare în ser şi este un indicator fidel al intensităţii replicării virale.

***Markerii genomului viral.*** VHB conţine ADN circular şi o structură parţială bicatenară. Structurile antigenice ale genomului viral sînt antigenele pre-$S_1$ şi pre-$S_2$, proteine de suprafaţă ale VHB a căror prezenţă este semnificativă pentru replicarea virală.

**Patogeneza**

Virusul ajuns în hepatocite, prin circulaţia sangvină, se multiplică şi extravazează extracelular, afectînd şi alte celule. Lezarea celulară apare în urma răspunsului imun celular al gazdei, prin distrugerea hepatocitară de către limfocitele sensibilizate, orientate în special contra AgHBc şi AgHBe. Astfel răspunsul imun al gazdei determină evoluţia infecţiei cu VHB:

- *autolimitantă* este favorizat de un autocontrol imun eficient şi corespunde majoritatea cazurilor;
- *infecţie persistentă*, sub diverse forme clinice, de la portaj asimptomatic de virus, la forme cronice;
- *afectare extrahepatică* este determinată de circulaţia CIC şi depunerea acestora pe diverse celule, cu exprimare independentă de organul implicat;
- *evoluţie severă, fulminantă cu evoluţie spre insuficienţă hepatică fatală*, determinată prin exagerarea răspunsului imun la infecţia cu VHB.

**Manifestările clinice** sunt diverse, în funcţie de cele 2 faze:

- *acută* evoluează de la forma subclinică sau anictерică la hepatita icterică şi, uneori, la hepatită fulminantă.
- *cronică* are loc trecerea de la stadiul de purtator asimptomatic la hepatită cronică, ciroză şi carcinom hepatocelular.

**Perioada de incubaţie** durează 1-4 luni.

**Etapa prodromală** poate să apară înainte de faza acută a bolii, în care se poate dezvolta un sindrom similar bolii serului, cu urmatoarele manifestări clinice: febră, erupţie cutanată, artralgie şi artrită. Aceste simptome se remit, de obicei, o dată cu instalarea hepatitei acute.

**Debutul** este nespecific, în majoritatea cazurilor asimptomatic, la sugari (≈ 100%), la 1-5 ani în 80-95% şi la copii > 5 ani în 50-67% cazuri, iar în cazul de prezenţă a manifestărilor clinice acestea sunt *manifestări generale, digestive şi extrahepatice.*

***Sindromul astenovegetativ:*** astenia intermitentă sau persistentă pentru perioade lungi de timp este simptomul comun şi este cu atît mai accentuată cu cît activitatea procesului este mai severă. Labilitate emoţională, insomnie, dispoziţie suprimată, scăderea capacităţii de concentrare, cefalee.

***Sindromul dispeptic:*** poftă de mîncare diminuată, greţuri, mai rar vome, eructaţii, senzaţii de greutate şi de plenitudine în epigastru, intoleranţă alimentelor grase, balonare, constipaţii.

***Sindromul dolor***, dureri surde în hipocondrul drept, senzaţii de greutate şi compresiune.

***Icter***, prurit cutanat, xantelasme, xantoame, modificare a culorii scaunului şi a urinei, tegumente de culoare mai întunecată, uscate se remarcă în cadrul hepatitei cronice cu colestază.

**Manifestările extrahepatice** sunt caracteristice pentru ambele faze de evoluţie: acută şi cronică, iar cele două complicaţii majore sunt *poliarterita nodoasă* şi *afectarea renală* (10-20%) sunt mediate de complexele imune circulante.

***Poliarterita nodoasă:*** manifestările clinice sunt similare cu ale pacienţilor cu poliarterita clasică, însă ameliorarea clinică apare în urma terapiei antivirale.

***Nefropatia/Glomerulonefrita membranoproliferativă:*** se caracterizează prin proteinurie şi nu apare ameliorare clinică în urma terapiei antivirale, comparative cu poliarterita nodoasă.

***Manifestările cutanate:*** erupţii maculopapulare, exanteme, preponderent pe membrele inferioare, vitiligo, urticarie, vasculita ulceronecrotică.

***Manifestările hematologice***: anemie hemolitică, aplazie celulară parțială.

***Manifestările articulare și neuromusculare***: artrita, poliartrita reumatoidă, poliarteriita nodoasă, polimiozita, mialgii, sindromul antifosfolipidic, sindromul Reyno.

***Manifestările endocrine***: sindromul Shogren, diabetul zaharat, tiroidita autoimună.

***Manifestările cardiovasculare***: miocardita, pericardita.

**Examenul fizic**, în *faza acută*, remarcă hepatomegalie moderată, netedă, relativ moale, regulată, indoloră, asociată cu splenomegalie minimă sau moderată, iar în *faza cronică*, examenul fizic este normal în majoritatea cazurilor. În afectarea hepatică avansată pot exista semne de boală cronică hepatică precum splenomegalie, steluțe vasculare, „cap de meduză" (circulație colaterală abdominală), eritroza palmară, atrofie testiculară, ginecomastie, etc. În ciroza decompensată pot fi prezente icterul, ascita, edemele periferice și encefalopatia hepatica.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** este nemodificată sau poate prezenta leucopenie moderată cu neutropenie, VSH-ul este în limitele normei.

***Testele biochimice***

*Bilirubina totală, pe contul celei directe*, se poate menține în limitele normei sau crește.

*Transaminazele serice*, la majoritatea pacienților, se evidențiază prin creșteri ușoare sau moderate, rar întîlnindu-se valori normale ale acestora, însă în majoritatea cazurilor nivelul lor este în funcție de faza bolii:

*În faza acută* – nivelul transaminazelor poate ajunge la 1000-2000UI/L, cu predominarea ALT. Transaminazele se normalizează în decurs de 1-4 luni, iar un nivel ridicat al ALT mai mult de 6 luni indică evoluția spre hepatita cronică.

*În faza cronică* există 2 stadii diferite:

- *prima fază înalt replicativă*, cu boală hepatică activă și valori crescute ale ALT seric, ADN VHB și AgHBe prezente;
- *a doua fază, cu replicare virala scazută sau absentă*, în care ALT seric poate fi normal, AgHBe absent și Ac anti HBe prezenți.

În caz de citoliză hepatică, concentrația serică a ALT poate să crească de 50 ori de la normă.

*Alfa-fetoproteina* este în corelație cu gradul de activitate a bolii, astfel în caz de exacerbare nivelul acesteia poate atinge concentrații de pînă la 1000 ng/ml.

**Testele serologice** ale infecției cu VHB sunt recomandate pentru stabilirea fazei de infectare.

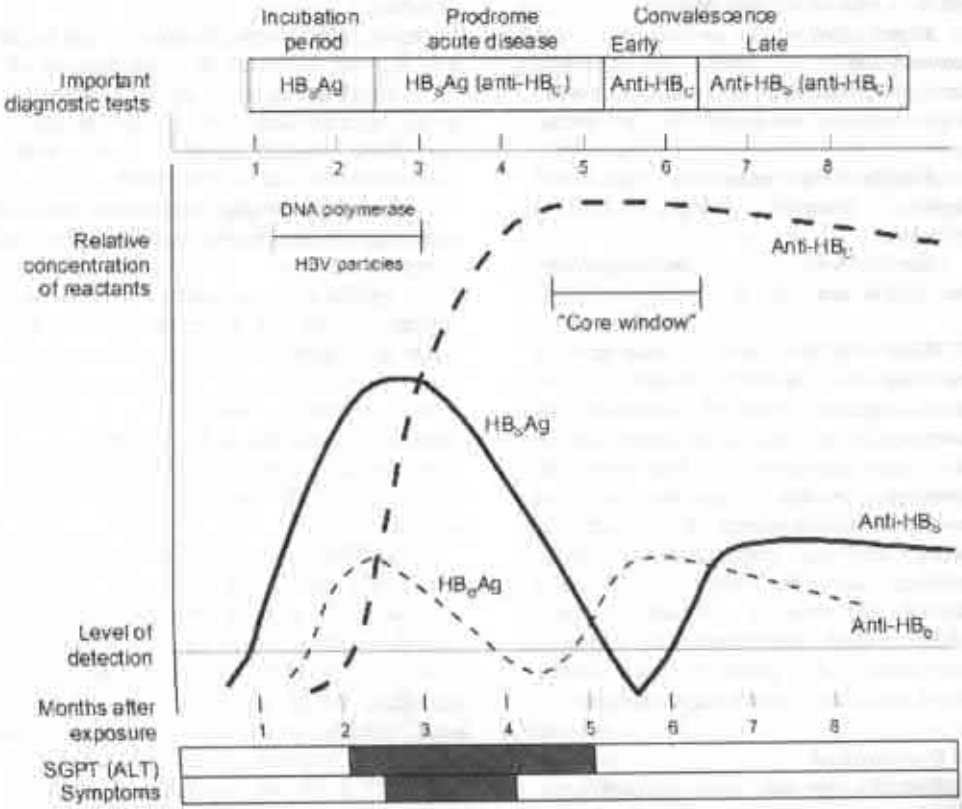
**AgHBs** este o substanță – antigen, de la suprafața VHB, ce se evidențiază primul, apare la 4 săptămîni de la contact cu virusul, scade în convalescență și dispare odată cu apariția anticorpilor antiHBs, iar în hepatita cronică persistă mai mult de 6 luni. Uneori poate persista în organism și după vindecare, situație numită de *„purtător sănătos (inactiv) de VHB"*

**AgHBe** este o proteină a VHB, ce se evidențiază încă din perioada de incubație, imediat după apariția AgHBs, dispare în convalescență odată cu apariția anticorpilor antiHBe. Detectarea lui indică infectivitatea persoanei. Există și variante de VHB fără acest antigen (mutanți), în special dacă pacientul a urmat tratament cu lamivudină. Prezența AgHBe este importantă în deciderea conduitei terapeutice cu preparate antivirale.

**Anti-HBc** (anticorpul miezului) se dezvoltă în toate infecțiile cu VHB, apare curînd după HbsAg, persistă toată viața, nefiind un marker serologic pentru infecția acută și nu se dezvoltă la persoanele a căror imunitate la VHB provine de la vaccin.

**IgM anti-HBc** indică infecția recentă cu VHB, fiind detectabil la 4-6 luni după debutul bolii și este cel mai elocvent marker serologic al infecției acute. Un test negativ pentru IgM-anti-HBc asociat cu un test pozitiv pentru HBsAg identifică infecția cronică.

**Anti-HBs** (anticorp de suprafață) este un anticorp de neutralizare. Prezența anti-HBs în urma infecției acute indică, în general, vindecarea și imunitatea la reinfectare. Anti-HBs poate fi dobîndit și ca răspuns imun la vaccinul împotriva hepatitei B, sau transferat pasiv prin administrarea imunoglobulinei hepatitei B.




Serologic and clinical patterns observed during acute hepatitis B viral infection. From Hollinger FB and Dreesman GR, *Manual of Clinical Immunology*, 2nd ed. Rose NR and Friedman H, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1980. with permission

**Reacţia de polimerizare în lanţ (PCR cantitativ şi calitativ)** este cea mai eficientă şi directă metodă, cu valoare prognostică în evoluţia infecţiilor acute sau cronice, în plus, permite depistarea ADN-VHB în cazurile de hepatită cronică B cu markeri serologici negativi.

***Examenul ecografic*** evidenţiază forma, consistenţa şi structura ficatului şi a splinei, dimensiunile venei porte şi lienale, prezenţa lichidului liber în abdomen sau diverse patologii concomitente. Completarea ecografici prin metoda Doppler lărgeşte performanţele diagnostice ale metodei.

***Ecografia Doppler*** permite măsurarea diametrului vaselor din hilul splinei, dar şi stabilirea vitezei şi a volumului fluxului sangvin prin vena portă şi lienală, prin artera hepatică.

***Scintigrafia hepatosplenică*** cu izotopi de Tc99 poate orienta diagnosticul de hepatită cronică prin: captare neuniformă a izotopului la nivelul ficatului, majorarea dimensiunilor splinei.

***Tomografia computerizată, rezonanţa magnetică nucleară*** sunt utile pentru aprecierea de: dimensiuni, densitate a parenchimului, structură, formă a ficatului, formaţiuni de volum (tumori, chisturi, abcese, echinococoză, lipoame, hemangioame, hematoame etc.). TC şi RMN sunt costisitoare şi se referă la investigaţii suplimentare care se indică de către gastroenterolog, hepatolog, chirurg.

***Examenul histologic*** este standardul „de aur" în diagnosticul hepatitei virale B cronice (vezi „Hepatitele cronice").

***Examenul endoscopic superior şi inferior*** poate evidenţia varicele esofagiene, gastrice sau hemoroizii interni la bolnavii cu hipertensiune portală.

***Laparoscopia*** permite vizualizarea directă a ficatului, cu aprecierea culorii, suprafeţei acestuia, însă oferă şi posibilitatea preluării bioptatelor.

**Regimul igienodietetic** prevede:

- excluderea surmenajului fizic şi psihic;
- renunţarea la medicamentele hepatotoxice, extractele hepatice, fizioterapie cu încălzirea regiunii hipocondrului drept;
- alimentaţia raţională, fracţionată de 4-5 ori/zi, cu evitarea meselor abundente.

**Tratamentul medicamentos** are ca obiectiv major supresia replicării VHB pînă la un nivel absent pentru testele sensibile de diagnostic, deşi la copii < 3 ani, tratamentul antiviral nu este recomandat deoarece nu sunt medicamente aprobate pentru acest grup de copii.

*Hepatita acută B* se vindecă spontan în 95-99% din cazuri, iar efectul terapiei antivirale în hepatita B acută nu a fost stabilit.

*Hepatita cronică B.* Pentru tratamentul infecţiei cronice cu VHB sunt aprobate două clase de agenţi (vezi tabelul 2):

- PEG-IFN a-2a, ce modulează atît răspunsul imun al gazdei, cît şi replicarea virală;
- analogii nucleozidici antivirali, inhibitori direcţi ai replicarii ADN-ului VHB.

**IFN Standard alfa2a** (Roferon ®) şi ***alfa2b*** (IntronA®) a fost aprobat, în 1992, în tratamentul hepatitei cronice B, administrat 3 ori/săptămînal.

Ulterior, după adăugarea unei molecule de polietilenglicol (PEG) la structura sa s-a obţinut ***alfa2a-Pegylat (PEG-IFN)***, cu creşterea timpului de înjumătăţire, oferind posibilitatea de administrare săptămînal.

***Contraindicaţiile tratamentului cu Interferon:***

- asocierea unei boli imune sau a infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane, cu depleţie limfocitară majoră;
- leucopenie sub 2000/mm$^3$;
- trombocitopenie sub 50 000 /mm$^3$;
- transplantul de organ (risc de rejed).

**Analogii nucleozidici/nucleotidici** inhibă replicarea virală şi durata tratamentului nu este bine definită, necesitînd administrare pe perioade lungi, cu scopul de a controla replicarea virală pe termen lung, comparativ cu terapia bazată pe interferon cu o durată bine stabilită (24-48 săptămîni), deoarece administrarea pe termen scurt (48 săptămîni) a analogilor nucleozidici/nucleotidici favorizează recăderea nivelului viremiei.

Analogii nucleotidici/nucleozidici, se vor recomanda la pacienţii cu intoleranţă sau contraindicaţii la terapia cu interferon.

***Lamivudina*** administrată pe termen lung este asociată cu reducerea progresiei evoluţiei naturale a bolii, la pacienţii cu fibroză hepatică avansată, deşi, administrarea în timp, este însoţită de o creştere constantă a ratelor rezistentei la antivirale. Din aceste considerente, lamivudina nu mai este considerată un agent de prima linie în tratamentul infecţiei cronice cu VHB.

*Indicaţii:*

- terapia combinată;
- pacienţii cu hepatită cronică uşoară, cu niveluri ale AND VHB scăzute (<100.000 copii/mL).

Un răspuns virusologic rapid şi complet la lamivudină (<400 copii/mL), în 6 luni de tratament, constituie o premisă pentru controlul pe termen lung al infecţiei cu VHB, fără riscul dezvoltării rezistenţei.

***Adefovir Dipivoxil*** a fost aprobat pentru tratamentul hepatitei cronice B în SUA (2002) şi în Europa (2003). Eficienţa antivirală a preparatului este mai redusă comparativ cu alţi agenţi antivirali, datorîndu-se limitării dozei de administrare, ca urmare a nefrotoxicităţii.

***Telbivudina*** nu este mutagenă, carcinogenă, teratogenă şi administrată în doza de 600 mg/zi are o activitate antivirală mai mare decît lamivudina (100 mg/zi) sau adefovirul (10 mg/zi). Telbivudina prezintă rezistenţă încrucişată la lamivudină şi entecavir.

***Entecavirul***, aprobat în 2006, este un inhibitor selectiv al replicării VHB şi este mai eficient, comparativ cu ceilalţi analogi

nucleozidici. Este un inhibitor puternic al tulpinilor VHB sălbatice, dar mai puțin eficient împotriva mutantelor VHB rezistente la lamivudina.

*Indicații:*

- pacientii cu viremeie foarte mare (>1.000.000.000 copii/mL).

Entecavirul se administrează într-o doză de 0,5 mg/zi pentru tratamentul pacientilor AgHBe-pozitivi și AgHBe-negativi și într-o doza de 1 mg/zi pentru pacienții care au avut anterior tratament cu lamivudina.

***Tenofovirul*** are activitate selectivă asupra retrovirusurilor și hepadnavirusurilor, fiind aprobat pentru tratamentul infecțiilor cu HIV și al hepatitei cronice B.

*Indicații:*

- pacientii cu viremeie mare (>1.000.000.000 copii/mL).

**Indicațiile terapiei**

*(sumar al recomandarilor ghidului european)*

Toți pacienții cu hepatită cronică B, în funcție de:

- niveluri ale ADN-ului VHB de peste10.000 copii/mL (>2000 IU/mL);
- valori ale transaminazelor de două ori peste limita superioară a valorii normale;
- histologie hepatică cu activitate necro-inflalamatorie și fibroză prezente (> A1/F1).

**Strategii terapeutice**

***Monoterapia.*** PEG-IFN realizează seroconversia după 48 săptămîni, în doar 30-35% cazuri. Astfel, pacienții cu AgHBe pozitiv continuă tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici pînă în momentul seroconversiei în sistemul HBe, chiar și după acest moment, terapia ar trebui continuată cel puțin 48 săptămîni pentru evitarea seroreversiei.

Criterii difinite referitor la durata optimă de tratament pentru pacienții cu hepatită cronică B și cu AgHBe negativ nu există.

Se recomandă administrarea de PEG-IFN timp de 48 de săptămîni, apoi continuarea cu analogi nucleotidici/nucleozidici pe o perioadă nelimitată.

La pacienții cu ciroză hapatică, tratamentul oral antiviral trebuie administrat toată viața sau pînă se obține seroconversia, din cauza riscului decompensării hepatice în perioada recăderii virusologice.

***Tratamentul combinat al hepatitelor cronice B*** crește eficacitatea antivirală, scade apariția rezistenței și este o strategie superioară monoterapiei, în special la pacienții cu hepatita B cu replicare virală înaltă (ADN VHB >1.000.000.000 copii/ml). Asocierea a 2 analogi nucleozidici cu un profil de rezistență suprapus nu are un efect antiviral eficient, iar asocierea unui inhibitor nucleozidic al polimerazei cu unul nucleotidic cu diferite profile de rezistență pot avea beneficii.

***Principiile de evitare a rezistenței terapiei antivirale în hepatita virala B***

Dacă după 6-12 luni de monoterapie cu analogii nucleozidici/nucleotidici nu s-a obținut supresia completă a replicării virale (ADN VHB < sau egal cu 300 copii/ml), tratamentul este revizuit prin administrarea unor combinații de antivirale fără rezistență încrucișată. Aprecierea încărcăturii virale se recomandă la 4-6 săptămîni de tratament și apoi la fiecare 3-6 luni pe tot parcursul terapiei.

**Răspunsul la tratament**

***Răspunsul complet la tratamentul antiviral*** este absența încărcăturii virale.

***Răspuns clinic primar suficient după 6 luni de tratament*** este definit ca o reducere a ADN VHB la mai puțin de 1000 copii/ml (200 IU/ml) sau o scădere continuă a ADN VHB pînă în luna a 12-a.

***Supresia incompletă*** constituie persistența ADN VHB pe parcursul terapiei.

***Histologice***

- reducerea stadiului de fibroză sau absența progresiei;
- reducerea activității inflamatoare.

**Tabelul 2.**

*Opțiuni terapeutice în infecția VHB*

| Substanța activă | Denumire comercială | Doza | Durata |
|---|---|---|---|
| Interferon- *alfa*2b standard | Intron A® 3 mlnU | 3 mln UI/m$^2$, de 3 ori/săptămînă, apoi creșterea dozei la 6 mln UI/m$^2$, de 3 ori/săptămînă, (maxim 10 mln UI/m$^2$, de 3 ori/săptămînă) | 16-24 săptămîni |
| Interferon- *alfa*2a pegylat | Pegasys® | **Monoterapie**<br>• 180 mcg | 48 săptămîni |
| | | **Terapia asociată cu Ribavirină**<br>*genotipul 1, 4*<br>• 180 mcg + ribavirină 1000-1200 mg/zi | 48 săptămîni |
| | | *genotip 2, 3*<br>• 180 mcg + ribavirină 800 mg/zi | 24 săptămîni |
| *Analogi nucleozidici*<br>Lamivudina | Epivir HBV | • <2 ani*<br>• >2 ani: 3 mg/kgc, *per os*, în 2 prize, doza maximă 100 mg/zi | a la long |
| Telbivudina | Sebivo ® | • <16 ani*<br>• >16 ani: 600 mg/zi | a la long |
| Entecavir | Baraclude ® | • <16 ani*<br>• >16 ani: 0,5 mg/zi *sau* 1 mg/zi la pacienții cu resistență la lamivudină | a la long |
| *Analogi nucleotidici*<br>Adefovir dipivoxil | Hepsera ® | • <12 ani*<br>• ≥ 12 ani: 10 mg, *per os*, | a la long |
| Tenofovir | Viread ® | • <12 ani și <35kg*<br>• > 12 ani și > 35kg: 300 mg/zi | a la long |

* *Siguranță și eficacitate printre populația pediatrică nu este stabilită.*

**Criterii de evaluare a răspunsului la terapie**

***Virusologice***

- scăderea ADN-ului VHB, pînă la cel puțin sub 104 copii/ml (2x1000 IU/ml), ideal pînă la mai puțin de 300 copii/ml (60 IU/ml);
- seroconversie a antiHBe la pacienții AgHBe pozitivi;
- ideal, eliminarea AgHBs.

***Biochimice***

- normalizarea nivelului transaminazelor.

În cazul ***răspunsului virusologic incomplet,*** în săptămîna 48 de tratament, se decide prelungirea monoterapiei cu entecavir si tenofovir atît timp cît ADN VHB continuă să scadă.

**Managementul rezistenței la terapie**

Rezistența VHB apare cu cîteva luni înaintea recăderii biochimice (creșterea transaminazelor).

- rezistența la un analog nucleozidic (lamivudina, telbivudina, emtricitabina, entecavir) se recomanadă ajustarea timpurie a unui analog nucleotidic (adefovir, tenofovir).
- rezistența la un analog nucleotidic (eșecul terapeutic doar al adefovirului sau tenofovirului) se recomanadă ajustarea unui analog nucleozidic.

**Tabelul 3.**

*Recomandarea testelor de laborator pentru monitorizarea terapiei antivirale*

| **Pretratament antiviral** | **Interval** |
|---|---|
| ADN VHB cantitativ<br>AgHBe, anti HBe<br>Nivelul ALT-ului<br>Nivelul creatininei<br>Alte teste biochimice<br>Hemoleucograma | Dacă tratamentul cu PEG-IFN este planificat |
| **În timpul tratamentului antiviral** | **Interval** |
| *ADN VHB cantitativ* | – După 4-6 săptămîni, după 12 săptămîni, apoi după 12-24 săptămîni |
| *Ag HBe, anti-HBe* | – 12-24 săptămîni, dacă AND VHB este absent |
| *Ag HBs, anti-HBs* | – 12-24 săptămîni, la pacienţii cu Ag HBe pozitiv dupa seroconversie şi la pacienţii cu AgHBe negativ dacă ADN VHB este absent |
| *Nivelul ALT-ului* | – Iniţial în fiecare lună, apoi la 12-24 săptămîni |
| *Nivelul creatininei* | – 12-24 săptămîni |
| *Alte teste biochimice*<br>*Hemoleucograma* | – 12-24 săptămîni<br>– 12-24 săptămîni |

**Profilaxia primară a infecţiei cu VHB** se realizează prin vaccinare. Scopurile principale ale vaccinării sunt reprezentate de:

- scăderea incidenţei infecţiei acute;
- rerducerea numărului de infectaţi cronici şi evitarea astfel a manifestărilor polimorfe ale bolii cronice hepatice cu VHB;
- scăderea riscului şi a incidenţei hepatocarcinomului.

**Indicaţiile** vaccinării sunt în funcţie de endemicitatea zonei:

- *zonele cu endemicitate mică:* populaţia cu risc crescut şi persoanele contactate.
- *zonele cu endemicitate medie şi mare:* politica vacinală recomandată de OMS este de a se efectua vaccinarea sistematică a tuturor nou-născuţilor.

Aceste recomandări au eficienţă relativă astfel, strategia adoptată în SUA considerată zonă cu endemicitate mică – nu a fost urmată de succes. Deşi, s-a practicat vaccinarea categoriilor cu risc crescut, încă din 1981, impactul asupra incidenţei bolii a fost totuşi minim. Datele epidemiologice nu au fost modificate esenţial, probabil datorită neidentificării corecte a persoanelor cu risc înalt. Într-adevăr este foarte dificil de a include sau de a selecta populaţia cu risc crescut, deoarece chiar activitatea heterosexuală reprezintă un risc în cazul lipsei de protecţie. Deaceea din 1988 în SUA s-a adoptat politica *screening*-ului perinatal, iar din 1992 *Academia Americană de Pediatrie* a hotărît *screening*-ul material şi vaccinarea tuturor nou-născuţilor, plus măsuri speciale pentru combaterea transmiterii mamă-copil. În copilărie populaţia cu risc crescut este reprezentată de:

- copii din mame seropozitive pentru VHB (în special în faza de replicare activă-Ag HBe pozitive);
- copii cu patologie hepatică cronică;
- copii cu deficite imune;
- copii din familii dezorganizate;
- copiii instituţionalizaţi;
- adolescenţii sau copiii nesupavegheaţi din mediu cu promiscuitate sexuală sau agresaţi sexual;
- utilizatorii de droguri injectabile;
- bolnavii cu insuficienţă renală, aflaţi la dializă sau cu indicaţii pentru transplant;
- abuz parenteral medicamentos sau intervenţii chirurgicale.

**Vaccinul anti-VHB**

Primul vaccin a fost de descoperit de Blumberg, în 1967, apoi cercetările lui Saul Krugman, în 1971 a izolat Ag HBs inactiv prin căldură, demonstrînd că aceasta este o particulă imunogenică şi în acelaşi timp

neinfecţioasă. În 1980 au fost realizate primele studii coontrolate privind eficienţa şi durata, tipul, doza, schema, calea de administrare şi posibilităţile de reactivare a vaccinului antihepatic B.

Preparatele de vaccin: vaccinul Hevac-B (are ca adjuvant hidroxidul de aluminiu, conţine antigene de înveliş); vaccinul Hepatavax B este derivat din plasmă. În ultimile decade s-au obţinut prin aplicarea biologiei molecculare şi a tehnicilor de inginerie genetică vacinuri noi – derivate fungice cu echivalenţă imunologică similară celor derivate plasmatice (vaccinuri de generaţia II): GenHevac-B Pasteur (conţine proteine antigenice S şi pre-S; Pasteur-Merieux-Connaught), Recombivax B, Engerix B (Smith Kline-Beecham).

**Engerix** este un vaccin antihepatic B obţinut prin inginerie genetic, în 1989. Preparatul conţine 10 sau 20 micrograme pentru o doză de vaccin.

Preparatul pentru copiii nou-născuţi şi pînă la 15 ani conţine:

- antigen proteic HBs – 10 mcgr (prin tehnologie ADN recombinat);
- hidroxid de aluminiu;
- tiomesal;
- clorură de sodiu;
- hidrogenofosfat de sodiu
- apă apirogenă.

Primovaccinarea se face în scheme diverse cu vaccinuri: ENGERIX B, RECOMBIVAX HB, GENHEVAC B, 10 micrograme:

- *mame HBs positive:* la 0-1-6 luni/0-1-2 luni;
- *copiii cu deficit imun*: 0-1-2-6 luni.

Imunoglobulinele specifice anti-VHB sunt eficiente în contaminări accidentale şi nou născuţilor cu mame HBs pozitive în faza replicativă. Doza este 0,05-0,07 ml/kgc.

Rapelurile se vor efectua în general după 5 ani de la schema vaccinală completă. Titrul protectiv este considerat un nivel al Ac anti HBs > 10 UI/l. Dacă un control în cazul expunerii infectante descoperă un titru mai mic al Ac se recomandă doză rapel.

*Mod de administrare:* intramuscular. La nou-născuţi şi copiii de pînă la trei ani, locul administrării este faţa antero-laterală a coapsei (2 cm în afara liniei mediale). La copilul peste trei ani se administrează intramuscular în regiunea deltoidă. La copiii cu diateze hemoragice se administrează subutanat; dacă s-a utilizat calea intramusculară se face hemostază locală prin compresie la locul administrării timp de 2 min. Se poate administra simultan cu alte vaccinuri, doar în regiuni separate şi fără mixare în aceeaşi seringă. Există preparate vaccinale combinate pentru hepatita A şi B.

*Reacţiile secundare* pot fi locale (simple) sau sistemice (rare). Este important, ca în momentul vaccinării medicul să aibă desponibilă trusă de urgenţă pentru reacţii anafilactice la adjuvantele vaccinale.

**Eficienţa vaccinării impotriva hepatitei B** este reprezentată de dezvoltarea anticorpilor anti-HBs, care sunt detectabili în 90-95% cazuri la 1 lună după o schema completă de vaccinare. În cazul în care nu există un răspuns la vaccin, alte 3 doze de vaccin ar trebui administrate şi doza acestuia ar trebui crescută.

**Prevenţia transmiterii verticale a VHB**

Nou-nascutii din mame AgHBs pozitiv pot fi imunizaţi activ sau pasiv în primele 12 ore de la naştere. La mamele cu valori foarte mari ale viremiei >50 milioane UI/ml, se poate administra terapie antivirală cu inhibitori ai polimerazei VHB (*European Association For The Study Of The Liver, 2008*). Dacă imunizarea activă/pasivă a fost efectuată, operaţia cezariană nu este necesară. Mamele cu nou-născuţi vaccinaţi pot alăpta la sîn cu excepţia celor care au primit medicaţie antivirală orală, care poate fi determinată în laptele matern.

**Evoluţia** este marcată de pusee de activitate şi perioade de remisiune. Sub tratament evoluţia este variabilă, în dependenţă de factorii predictivi imuni, virusologici, precocitatea diagnosticului şi a instituirii terapiei.

Rata progresiei de la forma acută la cea cronică depinde de vîrsta la momentul infectării. Infectarea la copii se caracterizează printr-o rată de cronicizare mai mare, de cca 90% în cazul transmiterii perinatale şi de 20-50% la infectarea copiilor de vîrsta 1-5 ani,

comparativ cu adulţii, cu o rată de cronicizare maxim 5% din cazuri.

*Hepatita B cronică* evoluează asimptomatic, însă uneori pacienţii pot prezenta fatigabilitate şi manifestări extrahepatice.

***Infecţia cu VHB dobandită perinatal*** are 3 stadii de evoluţie:

- faza de toleranţă imună;
- faza de *clearence* imun;
- faza tîrzie non-replicativă.

**Faza de toleranţă imună** durează 10-30 ani şi se caracterizează prin nivele înalte ale replicării VHB (valori înalte ale AgHBe şi ADN VHB în ser), însă fără dovezi de boală hepatică activă avînd concentraţiile ALT seric în limite normei, iar examenul histologic hepatic cu modificări minime. Se consideră ca prezenţa replicării virale înalte şi lipsa afectării hepatice este consecinţa toleranţei imune la VHB, tot ea fiind responsabilă de răspunsul scăzut la terapia cu interferon în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv şi niveluri normale ale ALT. Pe perioada acestei faze exista o rată foarte scăzuta a clearance-ului spontan al AgHBe. Se estimează că rata clearance-ului spontan al AgHBe este de numai 15% dupa 20 de ani de infecţie.

**Faza de clearance imun** *sau* **seroconversia AgHBe** apare doar în a doua sau a treia decadă şi se caracterizează prin exacerbări ale hepatitei cu o creştere abruptă a ALT seric. Această exacerbare urmează unei creşteri a ADN VHB şi poate fi consecinţa unei creşteri rapide a citolizei mediate imun a hepatocitelor infectate. De obicei, nu există manifestări clinice pe perioada exacerbării, iar creşterea ALT seric este detectată numai la o examinare de rutină. Unii pacienţi pot dezvolta simptomatologie care mimează o hepatită acută. Titrul de anticorpi antiHBc IgM poate creşte, la fel şi valorile alfa-fetoproteinei, astfel se poate pune diagnosticul greşit de hepatită acuta B. Seroconversia AgHBe şi clearance-ul ADN VHB din ser nu se produc întotdeauna dupa exacerbare. La aceşti pacienţi pot apare exacerbări repetate cu dispariţia intermitentă a ADN VHB din ser, cu sau fără dispariţia AgHBe.

**Faza tîrzie nonreplicativă** este frecvent caracterizată de absenţa ADN VHB şi normalizarea ALT seric, la fel ca la adultul cu hepatită cronică B.

Riscul de cronicizare este de 30%, iar cel de evoluţie spre ciroză de 10%, jumătate din aceştia dezvoltînd hepatocarcinom.

Evoluţia hepatitelor cronice este dificil de prevăzut şi, oricum, de lungă durată, în strînsă relaţie cu etiologia bolii, cu vîrsta copilului, cu prezenţa sau nu a unor boli asociate, severitatea leziunilor hepatice etc. S-a menţionat deja că evoluţia infecţiei cu VHB la copil este în relaţie directă cu vîrsta acestuia; astfel, cronicizarea se produce în proporţie de 90% la vîrsta de sugar, 20-50% la 1-5 ani şi 5-10% la peste 5ani (inclusiv la copilul mare şi la adult).

Hepatita cronică persistentă are o evoluţie şi un prognostic bun, această formă de boală fiind lipsită de potenţial cirogen. Hepatita cronică activă, în schimb, are o evoluţie lent progresivă, cu recăderi şi cu posibilitatea dezvoltării de complicaţii. Riscul de evoluţie spre ciroză creşte dacă la infecţia cronică cu VHB se asociază şi VHC sau VHD; la aceşti bolnavi creşte de asemenea şi riscul dezvoltării unui carcinom hepatocelular. În anumite cazuri, infecţia cu VHB poate genera o glomerulopatie membranoasă sau membrano-proliferativă, cu evoluţie severă. Carcinomul hepatocelular poate apărea şi la copilul infectat cu VHB şi VHC, dar nici o dată la cei cu VHD. Riscul acesta, al evoluţiei spre ciroză şi/sau carcenom hepatic la bolnavii infectaţi cu VHB şi VHC, determină un pronostic rezervat al hepatitelor cronice cu virus B, C şi D.

**Pronosticul**

Pacienţii cu hepatită acută B, în 90% cazuri au o evoluţie favorabilă, cu o recuperare completă, rata de fatalitate fiind sub 1%.

# Hepatita virală D

**Definiţie**

***Hepatita D*** este o infecţie acută sau cronică a ficatului, la persoanele AgHBs pozitive fie sub forma unei coinfecţii acute, fie sub forma unei suprainfecţii la pacientii cu hepatită B cronică.

**Scurt istoric**

Virusul hepatic D a fost descoperit de către gastroenterologul italian Mario Rizzetto şi de către expertul în virusologie moleculară John Gerin de la Universitatea Georgetown din SUA, în 1978.

**Epidemiologie.** La nivel mondial, peste 350 milioane de persoane sunt infectate cronic cu VHB, iar cca 15-20 milioane dintre acestea sunt anti-VHD pozitivi, zonă înalt endemică considerîndu-se sudul Europei. Genotipul 1 este cel mai des întîlnit genotip şi este prezent în toată lumea, în special în Europa, Orientul Mijlociu, America de Nord şi Africa de Nord. Genotipul 2 se întîlneşte în Asia de Est, iar genotipul 3 se regăseşte exclusiv în partea de nord a Americii de Sud (vezi figura 1).

***Mecanismele de transmitere*** al virusului hepatic D este similar VHB (vezi „Hepatita virală B"), în special prin expunere parenterală.

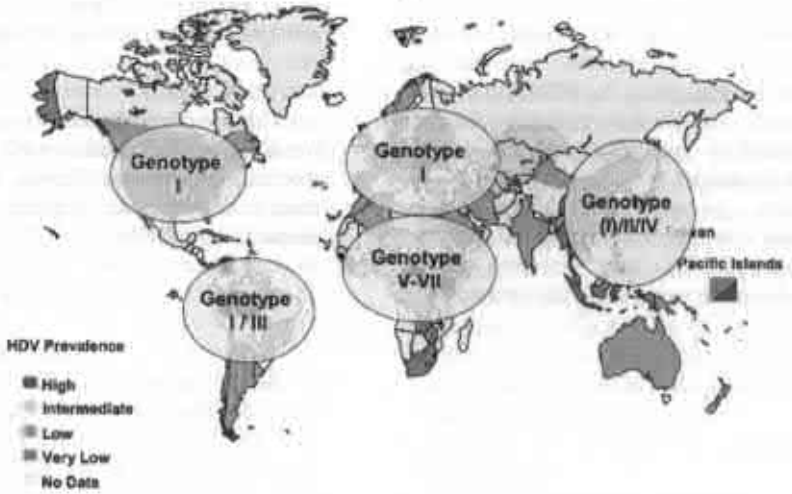



**Figura 2.** *Prevalenţa genotipurilor VHD.*

**Etiologie**

VHD are aproximativ 36 nm şi conţine ARN şi antigenul delta. ARN-ul VHD este simplu-spiralat, circular şi de virus animal, conţinînd aproape 1700 nucleotide şi cel puţin a 7 genotipuri VHD, iar la exterior o proteină anvelopară derivată din antigenele pre-S şi S ale virusului hepatitic B.

**Patogeneza** rămîne neelucidată definitiv, însă unele cercetările au remarcat prezenţa unui proces mediat imun şi a unor modificări care sugerează citopatogenitatea virusului, iar leziunile hepatice sunt diferite de cele necroinflamatorii din hepatita B sau C şi viremia VHD nu se asociază direct cu stadiul bolii hepatice.

**Manifestările clinice**

**Perioada de incubaţie,** *în coinfectie*, variază între 3-7 săptămîni, iar *în suprainfecţie* se micsorează la 3 săptămîni, deoarece virusul D se replică mai usor în prezenţa VHB.

***Coinfecţia*** cauzează forma acută a hepatitei, iar diagnosticarea timpurie a acesteia, în mai mult de 90% din cazuri, favorizează evoluţia spre vindecare, deşi nu este exclusă şi evoluţia severă, cu risc de hepatită fulminantă.

*Faza preicterică* (3-7zile): apatie, moleşeală, oboseală, anorexie, greaţă, cefalee.

*Faza icterică*: icter, oboseală, greaţă, scaune de culoarea argilei, urină hipercromă.

***Suprainfecţia,*** în 50-70% cazuri dezvoltă hepatită fulminantă sau evoluţie rapidă spre fibroză, risc crescut de carcinom hepatic şi decompensare timpurie în ciroză.

**Diagnosticul**

***Testele serologice***

**Suprainfecţia** apreciază prezenţa AgHBs, AgHD, antiHD, iar în **coinfecţie** – AgHBs, antiHD/IgM.

***Examenul histologic hepatic*** remarcă caracterul agresiv al necrozei hepatocitare, cu necroze în punte şi multifocale, afectarea multilobulară.

**Tratamentul**

Analogii nucleozidici/nucleotidici recomandaţi în infecţia cu VHB sunt ineficienţi în hepatita D.

În Europa, tratamentul aprobat pentru hepatita cronică B+D se bazează pe interferonul standard. Doza este stabilita în funcţie de virusul care se replică. În cazul în care virusul hepatic D este cel activ, doza este de 9-10 MU x 3/săptămînă, 48 săptămîni.

**Profilaxia**

Vaccinarea împotriva virusului hepatic B este cea mai eficientă metodă de a preveni infectarea cu virusul hepatic D, deoarece acesta se dezvolta doar in prezenta VHB (vezi „Hepatita virală B").

# Hepatita virală C

**Definiţii**

***Hepatita cronică virală C*** este o boală inflamatoare hepatică, determinată de virusul hepatitic C cu durată > 6 luni, cu potenţial de progresiune spre ciroză sau cirozã asociată.

***Răspuns virusologic susţinut*** este încarcatură virală nedetectabilă la 24 săptămîni dupa încheierea terapiei.

**Istoric**

Pînă în 1975, au fost identificate numai două tipuri de virusuri hepatitice, „virusul hepatitei infecţioase" (virusul hepatitei A, VHA) şi „virusul hepatitei serice" (virusul hepatitei B, VHB). Hepatitele post-transfuzionale (65%) au fost denumite „hepatite non-A, non-B" (HNANB). Însă, în 1978 inocularea cimpanzeilor cu produse de sînge provenite de la persoane cu hepatite NANB a dus la creşteri persistente ale transaminazelor serice, indicînd geneza infecţioasă. În 1989, cu ajutorul unei strategii noi de clonare a acizilor nucleici proveniţi din plasma cimpanzeilor infectaţi, a fost caracterizat genomul principalului agent etiologic al HNANB şi a fost denumit virusul hepatitei C (VHC), astfel primul articol despre virusul hepatic C a aparut în 1989.

**Epidemiologie**

Conform *OMS*, hepatita virală C afectează 170 de milioane de persoane sunt infectate cu virusul hepatitic C (VHC), reprezentand 3% din populatia totala a globului. Deşi, prevalenţa infecţiei cu VHC este subestimată, fiind dificil de apreciat, multe persoane fiind „silenţioase" din punct de vedere clinic şi biochimic.

După repartiţia geografică se diferenţiază patru arii de prevalenţă, în funcţie de factorii de risc, ce contribuie la transmiterea infecţiei:

- *cu prevalenţă foarte joasă* (0,01-0,1%): Marea Britanie, ţările Scandinave;
- *cu prevalenţă joasă* (0,2-1%): Marea Britanie, ţările din vestul Europei, America de Nord, Australia, unele ţări din America Centrală şi de Sud, Republica Sud-Africană;
- *cu prevalenţă intermediară* (1,1-5%): ţările din estul Europei, bazinul mediteranean, Orientul Mijlociu, India, China, Brazilia, unele ţări din Africa şi din Asia;
- *cu prevalenţă înaltă* (>5%): Libia (>7%), Egiptul (20%).

În Europa se estimează 2-5 milioane de persoane VHC-pozitive. În Europa şi în Statele Unite, hepatita cronica C este cea mai comună boală hepatică cronică şi principala cauză de transplant hepatic.

***Mecanismele de transmitere***

La copil există 2 modalităţi de transmitere: 2/3 din cazuri prin transfuzii de sînge şi derivate şi 1/3 transmitere verticală mamă-făt.

**Transmiterea percutană** reprezintă calea majoră de infecţie, prin:

- *Transmiterea nozocomială*, prin transfuzii de sînge, injecţii cu imunoglobuline, erori de sterilizare a echipamentului medico-chirugical, reutilizarea seringilor şi acelor, contaminarea soluţiilor perfuzabile, pacienţi hemodializaţi, imunosupresaţi, cu spitalizări multiple, bolnavii cu transplant (renal, cardiac, hepatic), transmiterea de la personalul medical la pacienţi (specialităţi chirurgicale, stomatologie).
- *Tatuajele şi tehnicile de perforare a tegumentelor*
- *Lovirea sau taierea cu un obiect contaminat cu sînge*
- *Utilizarea drogurilor intravenos*

**Transmiterea perinatală**

Riscul de transmitere perinatală a virusului hepatitic C în cazul mamelor ARN VHC-pozitive este estimat a fi 5% sau mai mic, pe cînd la mamele coinfectate cu HIV ajunge pînă la 20%. Operaţia cezariană nu reduce riscul de transmitere, iar alaptatul la sîn nu este argumentat ca un risc pentru

infectarea copiilor născuți de mame infectate cu VHC. Deoarece anticorpii anti-VHC sunt transferați pasiv de la mamă, nou-născuții necesită testarea ARN VHC.

**Etiologie**

VHC este un virus mic, anvelopat, cu ARN simplu spiralat, cu diametrul de 40-60 nm, din familia *Flaviviridae*, ce cuprinde 3 genuri, flavivirus, pestivirus, and hepacivirus. Cele mai apropiate virusuri umane de VHC sunt: virusurile GB (GB-A și GB-B), virusul hepatitic G (VHG), virusul febrei galbene și denga virus.

Se evidențiază 6 genotipuri majore a VHC cu un numar mare de subtipuri. Genotipurile VHC 1, 2, 4, si 5 se regăsec în Africa sub-Sahariană, iar genotipurile 3 și 6 în Asia de Sud Est. Elucidarea genotipurilor VHC au un rol important în inițierea tratamentului anti-VHC deoarece răspunsul la terapie variază în funcție de genotip, genotipul 1 fiind cel mai rezistent la combinația terapeutică: interferon alfa pegylat și ribavirină.

Genomul VHC conține un singur cadru deschis de citire (ORF) care codifică un polipeptid format din 3000 aminoacizi. În timpul replicării virale poliproteina este clivată de enzime virale și celulare în 3 proteine structurale (core, E1, E2) și 7 proteine nestructurale (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).

**Patogeneza**

Virusul ajuns în hepatocite, prin circulația sangvină, se multiplică și extravazează extracelular. Lezarea celulară apare în urma răspunsului imun celular al gazdei, prin distrugerea hepatocitară de către limfocitele sensibilizate. Răspunsul specific al limfocitelor T joacă un rol important în evoluția naturală a infecției cu VHC, atît de limfocitele T-helper CD4+, cît și de limfocitele T-killer CD8+.

**Manifestările clinice** sunt diverse, în funcție de cele 2 faze:

- *acută* evoluează asimptomatic și conduce la infecție cronică în aproximativ 80% din cazuri;
- *cronică* variază de la o formă asimptomatică la cirozã și carcinom hepatocelular.

***Perioada de incubație*** variază între 14 și 180 de zile (în mediu – 45 de zile).

**Hepatita acută C** are o clinică polimorfă, de la absentă la atenuată, prezintînd: anorexie, oboseală, greață și durere abdominală, icter, iritații cutanate, manifestări pseudo-gripale, manifestări asociate de obicei cu alte afecțiuni.

**Hepatita cronică C** evoluează asimptomatic sau prin simptome nespecifice ușoare atîta timp cît ciroza nu este prezentă. Cel mai frecvent simptom este fatigabilitatea, iar manifestări mai puțin comune sunt greața, apatie, mialgii, artralgii și pierderea în greutate. Însă, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia.

**Manifestările extraintestinale** în infecția cu VHC sunt estimate la circa 40-76% cazuri, prezentînd cel puțin o manifestare extraintestinală.

**Screening-ul** infecției cu VHC este indicat la pacienții cu:

- niveluri crescute ale transaminazelor serice;
- anamneză pozitivă de asociere a factorilor de risc ai trasmiterii VHC;
- boala hepatică cronică de etiologie neprecizată.

**Diagnosticul**

În perioada acută, infecția VHC este frecvent subdiagnosticată și se consideră că doar 1/4 dintre pacienții infectați își cunosc diagnosticul, restul fiind în neștiință nu beneficiază de terapie și reprezintă o sursă continuă de transmitere a infecției, fiind numită *„ucigașul tăcut"*. Diagnosticul este bazat pe:

- teste serologice - de detecție a anticorpilor anti-VHC;
- teste moleculare - de detecție a acidului nucleic viral ARN VHC;
- genotiparea.

***Testele serologice*** utilizate actual sunt de generația a 3-a, avînd sensibilitate de peste 99%.

***Testele moleculare*** sunt calitative şi cantitative. Testele calitative au sensibilitate înalta şi sunt indicate în diagnosticul iniţial de hepatita C, iar testele cantitative determină numărul de copii ARN VHC per ml plasmă şi sunt recomandate în monitorizarea terapiei antivirale.

Toate aceste teste moleculare tind să fie înlocuite de metode ce au la baza tehnica real-time PCR, cu decalaj foarte mare de valori, între 10 UI/ml şi 10 milioane UI/ml.

*Indicaţiile testelor moleculare:*

- diferencierea hepatitei cronice C de o infecţie veche vindecată;
- susţinerea diagnosticului de hepatită acută C. Seroconversia în infecţia VHC apare tardiv, astfel în cazul unei infecţii acute testele serologice pot da rezultate negative, în timp ce acidul nucleic viral ARN VHC este un marker timpuriu de infecţie, fiind detectat la cîteva zile de la contactul infectant, totuşi concetraţia acestuia poate fluctua, astfel că o a 2-a determinare molecură ar putea fi necesară după cîteva săptămîni la pacienţii cu ARN VHC negativ, dar cu suspiciune clinică de hepatita C acută.
- evaluarea indicaţiei, duratei şi prognosticului terapiei. Se determină încărcătura virală la intervale regulate pe tot parcursul tratamentului pentru elaborarea indicaţiei de continuare a tratamentului, şi la 24 de săptămîni după încheierea tratamentului în scopul aprecierii răspunsului virusologic susţinut (RVS).

***Genotiparea*** este o testare obligatorie pentru orice pacient cu indicaţie de tratament antiviral, deoarece atît durata terapiei, cît şi doza de Ribavirină administrată sunt dependente de genotipul VHC implicat.

Conform, recomandărilor actuale, conducerea tratamentului hepatitei C acute şi cronice este bazat pe determinarea încărcăturii virale la începutul, în timpul şi la încheierea terapiei, corelate cu teste de genotipare virală la iniţierea tratamentului.

***Testele biochimice***

*Bilirubina serică* se poate menţine în limitele normei sau creşte.

*Transaminazele serice*

*În faza acută* – nivelul transaminazelor serice creşte la 6-12 săptămîni după expunere (limite 1-26 săptămîni), variind considerabil de la un copil la altul, dar, în toate cazurile, tinde să fie mai mare de 10-30 de ori decît limita superioară a normalului (de obicei în jur de 800 U/l).

*În faza cronică* nivelul aminotransferazelor poate varia considerabil, la majoritatea pacienţilor fiind creşteri uşoare ale transaminazelor, iar o 1/3 din pacienţi au valori serice normale ale ALT şi altele 25% din pacienţi au concentraţia serică a ALT mai mare decît dublul valorii normale, dar de obicei mai mică decît 5 ori limita superioară a normalului. Creşterile de 10 ori peste limita superioară a normalului sunt rar observate.

Corelaţia dintre concentraţia aminotransferazelor şi histologia hepatică este redusă, deoarece, chiar şi pacienţii cu valori serice normale ale ALT prezintă criterii histologice de inflamaţie cronică în majoritatea cazurilor, nivelul lezării hepatice fiind minim sau moderat. Prin urmare, normalizarea nivelului aminotransferazelor dupa terapia cu interferon nu reflectă neaparat ameliorarea histologică.

**Dileme de diagnostic**

Seronegativitatea în asociere cu prezenţa acidului nucleic ARN VHC indică diagnosticul pozitiv de hepatită acută C, în timp ce dacă ambele teste sunt pozitive (anti-VHC şi ARN VHC) este dificil de realizat un diagnostic diferenţial între o hepatită acută C şi una cronică activată, deoarece prezenţa anticorpilor anti-VHC-IgM este comună ambelor diagnostice.

Un diagnostic serologic pozitiv pentru anti-VHC nu poate diferenţia între o infecţie VHC cronică şi una vindecată, astfel că urmatoarea determinare obligatorie este testul molecular de detecţie a prezenţei ARN VHC în plasmă.

**Tratamentul** hepatitei acute C are ca scop de a de a preveni infecţia virală persistentă, prin eradicarea completă a virusului, şi implicit, creşterea calităţii vieţii, deşi la copii < 3 ani, tratamentul antiviral nu este recomandat deoarece nu sunt

medicamente aprobate pentru acest grup de copii.

Combinația Peginterferon alfa-2b (Intron PEG) plus ribavirină (Rebetol) este aprobată pentru copii > 3 ani, iar Peginterferon alfa-2a (Pegasys) plus ribavirină (Copegus) este aprobată pentru copii ≥ 5 ani.

**Conduita terapeutică** prevede individualizarea terapiei în funcție de:

- genotipul VHC;
- încărcătura virală de la debutul tratamentului.

O încarcătură virala scazută, la inițierea terapiei, este un predictor pozitiv pentru obținerea răspunsului virusologic susținut, iar genotiparea stabilește durata terapiei și doza de Ribavirină (vezi figura 1).

***Strategii terapeutice în infecția cu genotipul 1 sau 4 VHC*** *(vezi figura 3)*

- **terapie standard** (>600.000–800.000UI/ml) – *bicombinația PEG Interferon cu Ribavirină, timp de* ***48 săptămîni;***
- terapia poate fi redusă la **24 săptămîni**, în:
  - încărcătură virală scăzută (<600.000–800.000UI/ml)
  - încărcătură virală absentă la 4 săptămîni de la inițierea terapiei, acesta fiind răspunsul virusologic rapid (RVR).
- terapia standard continuă la **48 săptămîni**, în:
  - răspuns virusologic timpuriu complet (cEVR), cu ARN VHC absent în a 12-a săptămîna.
- terapia se poate prelungi pînă la **72 săptămîni**, în cazul:
  - încarcatură virală ARN VHC detectabilă la 4 săptămîni de la inițierea terapiei, dar scade cu minim 2log la 12 săptămîni, devenind absent în săptămîna 24;

***Strategii terapeutice în infectia cu genotipurile 2 sau 3 VHC*** *(vezi figura 2)*

- **terapie standard** – *bicombinația Peg Interferon cu Ribavirină, timp de* ***24 săptămîni;***
- terapia poate fi redusă la **16 săptămîni**:
  - încărcătură virală scăzută (<600.000–800.000UI/ml)
  - încărcătură virală nedetectabilă la 4 săptămîni de la inițierea terapiei, acesta fiind răspunsul virusologic rapid (RVR).
- terapia se poate prelungi pînă la **36-48 săptămîni**, în funcție de patternul de scădere al încărcăturii virale.

**NB!** Orice pacient trebuie testat cu același tip de test, atît la inițierea, în timpul, cît și după încheierea terapiei.

**Interferon alfa pegylat (PEG-IFN)**

Există două tipuri de PEG-IFN: PEG-IFN alfa-2b și PEG-IFN alfa-2a. Pegylarea, datorită îmbunătățirii farmacocineticii, a permis administrarea IFN 1dată/săptămînă, iar terapia combinată PEG-IFN/ribavirina a majorat rata obținerii RVS pînă la 54-63%. Deși, diferențe în privința RVS, la admnistrarea celor două tipuri de PEG-IFN, în asociere cu ribavirina, nu există, acestea 2 preparate au profiluri farmacocinetice diferite, datorită moleculelor de polietilen glicol.

PEG-IFN alfa-2b este ajustat în funcție de greutatea corporală (1,5 μg/kgc/săptămînal), iar PEG-IFN alfa-2a, fiind mai mare, este administrat în doza fixă de 180μg/săptămînal.

***Reacții adverse ale tratamentului cu interferon:***

- **nonsevere:** anorexie, vărsături, diaree, dureri abdominale lipsă de concentrare, insomnie, instabilitate psihică, tuse, dispnee de efort, faringită, erupții cutanate, prurit, inflamație la locul injecției, anemie, leucopenie, trombocitopenie.
- **severe:** tiroidită, hipo- și hipertiroidie, depresie, tulburări cardiace, psoriazis, lichen plan, alopecie, vitiligo, epilepsie, neuropatie, polimiozită, delir, psihoze, suicid.

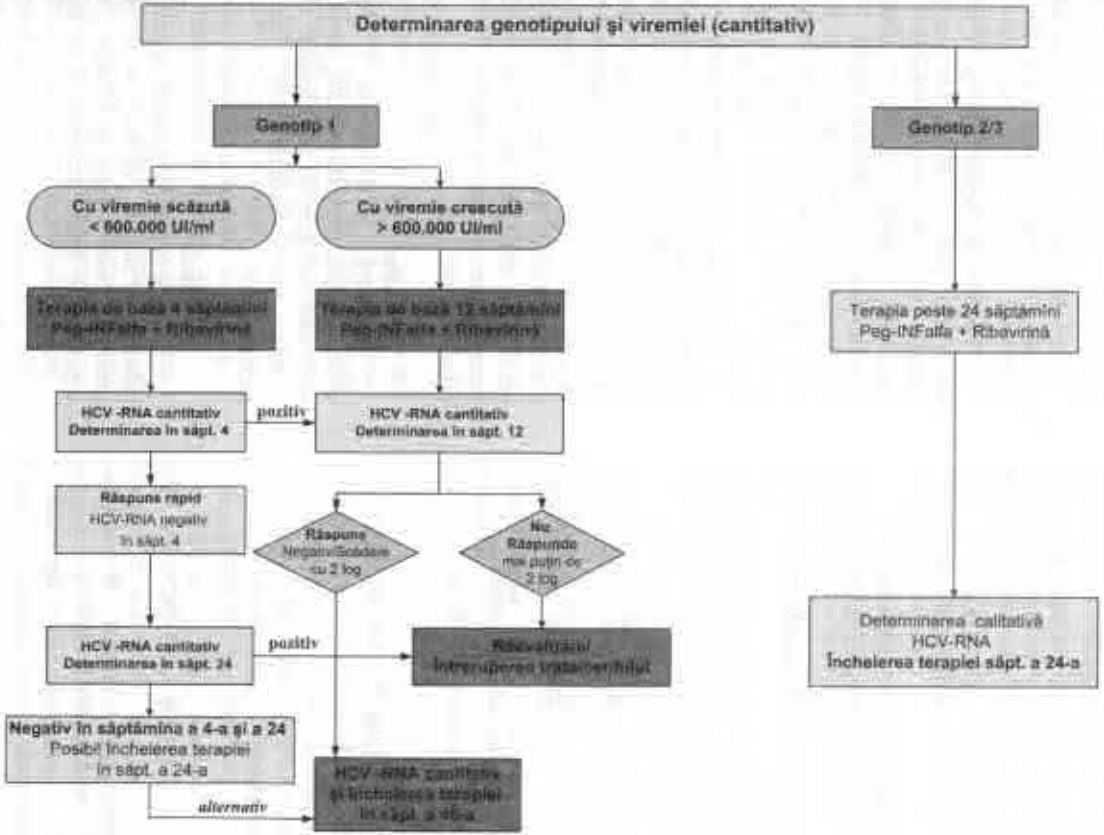



**fig. 1.** *Algoritmul de conduită terapeutică în infecţia cu VHC, în funcţie de genotip şi încărcătura virală.*

**Peginterferon alfa-2a**

*Forma de livrare:*

- soluție injectabilă în seringă preumplută;
- concentrația: 180μg/0,5ml.

*Doza:*

***Monoterapie***

- 180 mcg, 48 săptămîni.

***Terapia asociată cu ribavirină***

- copii < 5 ani: siguranța și eficacitatea n-au fost stabilite;
- copii > 5 ani:

*genotipul 1, 4 – 48 săptămîni*

- 180 μg/săptămînal + ribavirină 1000-1200 mg/zi,

*genotip 2, 3 – 24 săptămîni*

- 180 μg/săptămînal + ribavirină 800 mg/zi

**Peginterferon alfa-2b (PEG Intron)**

*Forma de livrare:*

- pulbere pentru soluție injectabilă: 50 μg/0,5 ml, 80 μg/0,5 ml, 100 μg/0,5 ml, 120 μg/0,5 ml, 150 μg/0,5 ml

*Doza:*

- copii < 3 ani: siguranța și eficacitatea n-au fost stabilite;
- 3-17 ani: 60 μg/săptămînal + ribavirină *sau*
- 1,5 μg/kgc/săptămînal + ribavirină.

**Ribavirina**

*Forma de livrare:*

- comprimate 200 mg, 400 mg, 600 mg;
- soluție 40 mg/ml.

*Doza:*

- 15 mg/kgc/zi, *per os*, în 2 prize.

*Durata tratamentului:* genotip 2, 3 – 24 săptămîni; alte genotipuri – 48 săptămîni.

*Reacții adverse* ale tratamentului cu ribavirină:

- **nonsevere**: tuse, dispnee de effort, insomnie, eruptie cutanata, prurit;
- **severe:** anemie hemolitica, teratogenicitate;

**Răspunsul la tratament** depinde de:

- complianța și aderența la tratament;
- genotipul VHC;
- încărcătura virală la debutul tratamentului;
- doza terapeutică;
- durata tratamentului.

Evoluția și succesul tratamentului este sugerat de evolutția timpurie a valorilor ARN VHC.

Tratamentul hepatitei acute C cu IFN recombinant sau PEG-IFN în monoterapie, în funcție dde încărcătura virală (24/48 săptămîni), poate preveni dezvoltarea hepatitei cronice C în 90% din cazuri.

Pacienții cu VHC genotip 2 și 3 au un RVS la peste 75% din cazuri, pe cînd pacienții VHC genotip 1 doar în 40-50% cazuri.

La pacienții cu VHC genotip 2 și 3, actual, mai multe studii analizează micșorarea duratei optime de tratament (la 16, 14, și chiar 12 săptămîni), pentru a reduce costurile, efectele adverse și a optimiza mai mult rata de răspuns, iar la pacienții cu VHC genotip 1 (< 600.000-800.000) este analizată extinderea duratei de tratament la 48 de săptămîni, pentru a ameliora rata de răspuns la pacienții dificil de tratat

**Evoluția**

În 80% cazuri hepatita C netratată evoluează spre cronicizare, dintre acestea 20-40% evoluînd spre ciroză hepatică, cu risc crescut de decompensare, carcinom hepatocelular.

**Profilaxia**

Vaccin împotriva virusului hepatic C nu există, iar singura metodă de a preveni infectarea este respectarea unor măsuri riguroase de igienă personală și de sănătate

# Hepatita autoimună

**Definiţie**

***Hepatita autoimună*** constituie inflamaţia idiopatică predominant portală determinată de pierderea toleranţei imune pentru antigenele tisulare hepatice autologe, cu evoluţie spre ciroză şi insuficienţă hepatică.

Actual, termenul de *„hepatită cronică autoimună"* înlocuieşte denumirile vechi şi incorecte de hepatită cronică lupoidă, boală he-patică autoimună, hepatită cronică activă autoimună, hepatită cronică idiopatică.

**Scurt istoric**

Waldenstrom, în 1950 a descris o hepatită cronică observată la tineri, în special la genul feminin, cu importante dereglări imunologice, care a primit diverse nume. În 1952, este pro-pusă ca entitate nozologică aparte, iar, în 1956, Mc Kay o încadrează în hepatita lupoidă creînd prin aceasta confuzie şi sugerînd o legătură inexistentă cu lupusul eritematos sistemic.

**Epidemiologie**

Incidenţa bolii este variată, în funcţie de tipul hepatitei autoimune şi regiunea geografică. Tipul I afectează 2 din 100 000 persoane/anual printre populaţia caucaziana, tipul II este mai frecvent în Europa de Sud comparativ cu Europa nordică, Statele Unite şi Japonia. Hepatita autoimună este cauza a 3% din transplanturile de ficat din Europa.

HAI se caracterizează prin heterogenitate nu doar genetică, dar şi geografică. Incidenţa HAI în Europa de Vest este de 69 cazuri/1000 000 persoane/anual, cu o rată de 20% din totalul hepatitelor cronice. Din această totalitate, la populaţia albă 10% este prezentată de HAI tipul I, pentru celelalte tipuri incidenţa fiind de 5%. În America de Nord din totalul hepaticilor cronice, HAI se întîlneşte la 11-23%.

În funcţie de aria geografică sunt repartizate haplotipurile maladiei, în Europa este mai frecvent fenotipul HLA $DR_3$, în Japonia – HLA $DR_4$, în America de Nord şi Australia este crescută asocierea HLA $DR_3$ şi HLA $DR_4$. La copiii din Japonia, Mexica, Argentina este frecvent fenotipul $DR_1$ 1301. Alele $DR_3$ 0101 mai frecvent sunt asociate cu HAI la bolnavii albi din nordul Europei, $DRB_1$0401 la aceştea considerîndu-se o asociere secundară.

Boala a fost descrisă la toate grupele de vîrstă, deşi afectează mai frecvent vîrsta tînără (10-30 ani) cu maxime între 6luni şi 75ani, însă rar poate fi întîlnită şi la copiii de pînă la 2ani.

HAI tip I survine la orie vîrstă dar are o distribuţie bimodală: între 10 şi 20ani şi între 45 – 70ani, vîrsta medie fiind de 9ani şi 8luni.

HAI tip II, la copil incidenţa este de 5 cazuri la 100 000 copii. Are debut între 2-14ani, iar vîrstă medie este de 6ani şi 3luni. Întîlnindu-se la maturi (bărbaţii mai în vîrstă) doar în 4% (SUA) – 20% (Germania şi Franţa) acest tip a fost denumit *tipul pediatric*.

HAI tip III apare numai la adult, cu *sex-ratio* F/B de 4/1 – 10/1.

**Etiologia** HAI rămîne neelucidată, maladia fiind considerată aparţenentă bolilor autoimune, cu implicarea multiplilor factori, ce pot fi departajaţi în factorii genetic/constituţionali şi factorii de mediu (exogeni).

Terenul genetic constituţional poate avea un rol în apariţia bolii prin crearea unei anumite predispoziţii către anomalii imun-reglatoare. Elementele de risc genetic asociat complexului HLA sunt situate pe cromsomul 6, cu transmitere autosomal dominantă. Factorii susceptibili pentru HAI se consideră poligenici şi implică cel puţin două defecte genetice separate, ambele interesînd funcţia imunoreglatoare a limfocitului Ts. Un defect specific non antigenic este legat de complexul HLA şi altul antigen specific, legat de moştenirea altor gene susceptibile. Caracterul poligenic al maladiei este sugerat şi de

prezența la 81% dintre bolnavi fie a $DRB_1$ 0101, fie a $DRB_1$ 0401 (comparativ cu prezența acestora în 42% la populația generală); de prezența în 70% cazuri a HLA $DR_3$ și în 90% a HLA $C_4$ $AQ_0$. Cele mai frecvente fenotipuri ale HAI se consideră HLA $DR_3$ și HLA $DR_4$, iar ca element de risc major diversele asocieri ale acestora: $A_1$, $B_8$, $DR_3$, $DR_4$ (pentru tipul I) și $B_{14}$ (26%), $DR_3$ (70%), $C_4AQ_0$ (90%) (pentru tipul II). Se sugerează că în HAI tip I HLA $DR_3$, HLA $DR_4$, HLA $B_8$ sunt factori de risc independent, iar DR $B_1$ 0301, DR $B_1$ 0401, $DB_3$ 0101, $DB_4$ 0103 factori de risc alelic. Există însă și gene HLA, componente din anumite secvențe de aminoacizi ce alcătuiesc epitopi, care datorită conferirii unui risc înalt de boală sunt numiți și *„the disease susceptibility motif"*.

**Factorii de mediu** intervin cu rol de *trigger*, la persoanele succeptibile genetic. Răspunsul autoimun poate fi generat de:

- *viruși*: virusul hepatitei B, C, virusul rubeolic, *herpes simplex* tip I, Epstein-Barr;
- *medicamente*: hidralazina, metildopa, nitrofurantoinul, anticoncepționalele, etc. Pentru unele medicamente (Metildopa, Halotan, Acid tienilic, Clometacină, Oxifenisatin, Nitrofuran) a fost demonstrată citotoxicitate celular dependentă de anticorpi. Hepatita indusă de Acidul tienilic, spre exemplu, este asociată de prezența anti $LKM_2$, cea indusă de Metildopa, Oxifenisatin, Nitrofuran – de ANA și SMA.

**Patogeneza**

Mecanismele etiopatogenetice din HAI rămîn neelucidate, însă este sugerat că leziunile hepatice apar în rezultatul unui atac mediat celular, la persoanele succeptibile. În normă sistemul imun diferențiază antigenele proprii (*self*) de cele străine (*non self*) dezvoltînd către primele o toleranță imunologică, care, la subiecții genetic susceptibili, sub acțiunea factorilor *trriger* se poate atenua, sistemul imun devenind incapabil de a mai percepe *self* de *non-self*, realizează reacției imune față de propria structură. În astfel de circumstanțe, printr-o celulă prezentatoare de antigen, fie direct, fie în contextul antigenelor din clasa II HLA, sistemul imun prezintă propria celulă hepatică limfocitelor T helper, care-o diferențiază ca *non-self*. Ulterior, dacă limfocitele Ts nu se opun, limfocitul T helper devine activat și inițiază o succesiune de reacții imune prin producerea de citokine, activarea limfocitelor T citotoxice, inducerea de către limfocitele B a producției de autoanticorpi. Potrivit acestui concept o leziune hepatocelulară indusă de un agent oarecare (virus, substanță toxică, etc.) duce în cele din urmă la distugerea hepatocitelor cu eliberarea consecutivă a constituienților celulari, care devin antigenici și care determină apariția anticorpi antificat (autoanticorpi). După inițierea reacțiilor autoimune mecanismele de distrugere a hepatocitelor devin și mai multiple: limfocitele T citotoxice se cuplează cu autoantigenele și exercită acțiune distructuvă directă asupra hepatocitelor. O astfel de acțiune posedă și citokinele (la bolnavii cu HAI activă nivele cirulante ale $IL_1$ și $IL_6$, TNF și interferon γ sunt crecute) produse de limfocitele T helper, limfocitele T de hipersensibilitate întîrziată (Tdth) și macrofagele recrutate. Mecanism perpetuant al procesului autoimun este și transformarea limfocitelor B în celule producătoare de autoanticorpi cu activarea sau angajarea limfocitelor „kiler". Aceștea determmină, în cele din urmă, noi leziuni hepatice prin intervenția complexelor imune și se crează astfel un cerc vicios în care boala devine autoîntreținută și evoluează cronic.

Deci, mecanismul leziunilor hepatice la bolnavii cu HAI rezultă din interacțiunea limfocitelor $TCD_4^+$ (helper/inductor) cu un autoantigen LSP (*liver solubil protein*) exprimat pe membrana hepatocitară. Defectul imunoreglator generalizat al limfocitelor citotoxice reduce la minim sau exclude controlul imun pentru autoantigene și în prezența unor factori *triggeri* limfocitelor T citotoxice LSP specifice perpetuează leziunile atoimune.

În 1964 s-a postulat că HLA $B_8$ este un marker al defectului funcției limfocitului T și că persoanele, care posedă acest antigen vor avea o ineficiență în contrarea reacțiilor autoimune și imune, declanșate de factorii de mediu ce includ și virusuri.

Bolnavii cu HAI au o incidență crescută a antigenilor de histocompatibilitate HLA – $A_1/B_8/DR_3$, acest haplotip fiind asociat și cu alte boli autoimune ca: tiroiditele autoimune, lupusul eritematos sistemic, diabetul insulino-dependent.

**Morfopatologie**

*Macroscopic*, ficatul are două aspecte: ficat mare de culoare omogenă roz-palidă și ficat pestriț în care zonele palide se alternează. Suprafața lui este ușor neregulată, uneori cu cîțiva micronoduli, iar marginea inferioară mai ascuțită și la fel neregulată.

*Microscopic*, aspectul histologic variază de la modificări minime pînă la lezarea complexă a arhitectonicii hepatice cu necroză difuză și inflamație. În spațiile portale se găsesc multiple infiltrate inflamatoare cronice, alcătuite din limfocite $CD_4$, plasmocite, histiocite, fibroblaști, neutrofile și imunoglobuline G. Prin necrozele hepatocitare perilobulare care determină eroziunea membranei limitante interne periferia lobului căpătă un aspect neregulat realizîndu-se fenomenul de *"piece meal necrosis"*, fiind un fenomen clasic pentru HAI, invocînd autoîntreținerea bolii, dar nu întodeauna și evoluția cronică.

În funcție de extinderea necrozei și durata de extindere a bolii, se constată fibroza perilobulară de grad variabil, care invadează lobul hepatic sub formă de benzi radiale, arhitectonica ficatului putînd rămîne nemodificată sau dezorganizată. În leziunile moderate este prezent numai *"piece meal necrosis"* fără septurti conjunctive. În leziunile severe infiltratul inflamator este abundent cu polimorfonucleare și cu formare de septuri conjunctive. În afectările severe și difuze, în special tipul I al bolii (97%), infiltratul inflamator implică toate spațiile portale. În unele forme apar necroze hepatocitare confluiente sub forma necrozelor intralobulare extinse *„bridging necrosis"*. Acest aspect este considerat o leziune potențial precirogenă, iar în cazul implicării canalelor biliare indică o HAI cu evoluție severă. Caracteristicile histologice, după forma clinică (ușoară și severă) pot fi departajate în:

- *hepatită ușoară* (hepatita cronică persistentă) apare inflamație portală, cu sau fără eroziuni minimale limitante, fără necroză și fără ciroză;
- *hepatită severă* (hepatită cronică activă) este prezentă o inflamație portală, cu necroză celulară considerabilă, necroză parenchimatoasă (*brigding* sau multilobulară), care poate fi asociată cu ciroză sau poate evolua spre ciroză.

**Manifestările clinice**

**Debutul** maladiei este de durată, în medie 20 luni sau chiar ani, de obicei în perioada prepubertară, dar poate fi și precoce, în primul an de viață, fiind identic pentru toate tipurile de HAI. Maladia se poate instala asimptomatic fiind depistată ocazional prin hepatomegalie asociată cu splenomegalie și/sau a unor anticorpi anti-antigene hepatice și extrahepatice în serul bolnavului. Alteori debutul este insidios, similar celui din hepatitele cronice, prin: icter (58%), fatigabilitate (57%), anorexie (47%), dureri abdominale (38%), paloare (26%). La 25-30% din toți afectații și 40% din bolnavii cu tipul I al bolii, debutul maladiei poate fi acut (*acute hepatits-like*) sau chiar fulminant prin dezvoltarea ascitei și varicelor esofagiene.

**Perioada de stare** a maladiei se poate prezenta prin tablou cronic sau acut.

*Tabloul cronic* al maladiei are semne nespecifice, precum: somnolența, scăderea poftei de mîncare și a capacității de muncă, astenia, febra, acneea, la adolescente amenoreea, uneori artralgii.

*Tabloul acut "acute hepatitis like"* apare la 1/3 din cazuri și se manifestă prin insuficiență hepatică cu encefalopatie, ascită, varice esofagiene, anorexie, icter însoțit de urină hipercromă și scaun acolic.

**Manifestările extradigestive** sunt variabile, în funcție de tipul HAI:

*HAI tip I:* colita ulceroasă, colangita sclerozantă primară, artrita, vasculita, glomerulonefrita, diabet zaharat.

*HAI tip II:* poliendocrinopatii, alopecia areata, diabet zaharat, tiroidita.

**Examenul obiectiv**. Deși unii bolnavi sunt anicterici, icterul moderat, periodic este prezent la 25% (în tipul II de boală 45%) din

copii, dar nu domină aspectul clinic al copilului.

***Ţesutul musculo-adipos*** poate fi redus. Frecvent apar adenopatii generalizate cu ganglioni mici, prin hiperplazia ţesutului limfoid.

***Manifestările mucocutanate:*** purpura vasculară, uneori chiar cu manifestări necrotice şi sindrom Raynaund, diverse erupţii maculopapuloase, manifestări alergice, eritem asemănător lupusului eritematos, *livedo reticularis*, eritem nodos. Prezenţa angioamelor stelare şi eritroza palmară apar în dependenţă de gradul insuficienţei hepatice.

***Ficatul*** este mărit în volum, este dur, cu marginea moderat ascuţită, dureroasă sau cu disconfort palapator (90-95%), în asociere cu splenomegalie (80%). Uneori ficatul poate fi nepalpabil (ficat atrofic).

***Manifestările endocrine*** denotă prezenţa sindromului cuşingoid sau a maladiei Cushing, apare acneea, hirsutismul, vergeturi abdominale violacee, tiroidita Hashimoto, mixedemul sau tireotoxicoza, la băieţii în perioada prepubertară şi pubertară apare ginecomastia.

***Manifestările hematologice:*** sîngerări şi echimoze la traumatisme minime. Frecvent sunt semnalate epistaxisul, gingivoragiile, etc. Uneori apar sîngerări pulmonare, digestive sau genitale la adolescente.

***Manifestările osteoarticulare:*** artralgii sau chiar artrite recurente, migratoare, nedeformante, localizate la toate articulaţiile inclusiv cele mari, în asociere cu subfebrilitate . În aceste cazuri durerea, redoarea şi tumefacţia articlară pot crea dificultăţi de diagnostic.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** constată anemie normocromă, prin scăderea duratei de viaţă a eritrocitelor; trombocitopenie (40%), în special HAI tip I, leucopenie (30%), eozinofilie (9-48%), VSH accelerat. Pancitopenia moderată este semnul unui hipersplenism moderat.

***Testele biochimice*** sunt evaluate la interval de 2 săptămîni, apoi trimestrial sau lunar.

*Proteinemia* în majoritatea cazurilor are valori normale, iar în 40% cazuri atinge 80g/l, creştrea realizîndu-se pe seama globulinelor şi în special a γ-globulinelor.

*Hiperglobulinemia* se datoreşte creşterii tuturor fracţiilor imunoglobulinice. În electroforeza pe hîrtie, însă, de cele mai dese ori apare blocul β-γ-globuline. În 30-80% cazuri γ-globulinele sunt semnificativ crescute, valorile cele mai mari fiind în formele cele mai active de boală, corelîndu-se cu gradul şi întinderea infiltratelor inflamatorii limfoplasmocitare. În cursul remisunii perioadelor evolutive ale bolii γ-globulinemia este ultima care se ameliorează. Ea persistă multe luni după revenirea la normă a trsaminazelor. La aproape 1/3 din cazuri poate creşte nivelul alfa-fetoproteinei serice peste 15 ng/ml.

*Bilirubina* este în limitele normei (50%), doar în fazele evolutive hiperbilirubinemia creşte din contul ambelor forme. Raportul dintre bilirubinemia directă şi cea totală este mai mare decît 50%, valorile mai mici fiind prezentate în formele colestatice.

*Transaminazele serice (ALT, AST)* sunt crescute în peste 60% cazuri şi corelează slab cu gravitatea procesului necrotic. Determinarea periodică a nivelului acestor enzime este importantă în evaluarea raspunsului la tratament, persistenţa valorilor ridicate indică continuarea procesului inflamator.

*Foafataza alcalină* este moderat crescută.

*Colinesteraza serică* ete deseori scăzută, valorile acestei enzime corelează cu scăderea albuminelor şi protrombinei.

*Timpul de protrombină*, în stadiu precoce, este ca regulă prelungit cu cel puţin 4 secunde şi marcat prelungit în caz de afectare hepatică avansată.

***Examinarea markerilor imunologici***

La imunoelectroforeză sunt crescute imunoglobulinele G (70-100%), Ig M (40%), Ig A (20%), iar în formele severe ale maladiei se asociază creşterea Ig M şi Ig A.

Albuminemia ca regulă este normală dar în stadiile avansate ale bolii ea poate scădea pînă la 33 g/l reflectînd nivelul de sinteză a albuminelor la nivelul ribosomilor hepatici.

***Determinarea autoanticorpilor circulanţi.*** Marea varietate de anticorpi ce apar în serul bolnavului cu HAI a servit drept motiv pentru ca departamentul de imunopatologie de la "*King's College School of Medicine and Dentistry*" din Londra să protocolizeze explorarea diagnostică şi diferenţiată a susceptibililor pentru HAI, care cuprinde:

- ANA – *anti-nuclear antibody*
- ASMA – *anti-smoth muscle antibody*
- LKM1 – *liver/kidney microsomal*
- AMA – *anti-mitocondrial antibody*
- ALCA – *anti-liver cytosol antigen*
- AGPC – *anti-gastric parietal cell*
- ATMA – *anti-thyroid microsomal antibody*
- ATGA – *anti-thyroglobulin antibody*
- AENA – *anti-extractable nuclear antigen*
- ANCA – *anti-neutrophil cytoplasmatic antibody*

**Antigenele hepatice** (autoanticorpi specifici de organ), titrul cărora corelează cu intensitatea răspunsului imun al organismului şi gradul de lezare morfofuncţională a masei hepatocitare restante:

- ***LMA*** – autoanticorpii antimembrană hepatocitară (*liver membrane antibodies*). Sunt direcţionaţi împotriva unui antigen specific din membrana plasmatică a hepatocitelor. În cadrul HAI reacţionează cu unele componente submembranare, neexpuse în condiţii fiziologice.
- ***SLA*** – anti-antigen hepatic solubil.
- **LSP** – anti-proteină ficat specifică. ***LSP*** sunt direcţionaţi împotriva unui extract hepatic lipoproteic. Apar cu titre maxime în HAI netratată. La general ei sunt markeri ai inflamaţiei hepatice şi pot apărea şi în primele luni ale infecţiei cu virusul hepatitei A sau B, la fel în cazul cronicizării ultimii. Titrul lor evoluează paralel cu gradul inflamaţiei periportale şi *piece meal necrosis*-ul în ciroza biliară primitivă. Tratamentul glucocorticoid micşrează titrul LSP, uneori acesta poate chiar dispărea. Creşterea titrelor indică un puseu de recădere a maladiei.
- ***ASGPR*** – anti-receptor hepatic al sialoglicoproteinelor. ***ASGPR*** sunt prezenţi în cazurile cu mare activitate şi reacţie inflamatorie. Antigenul său este un component al (*liver specific protein*). Ei participă la înlăturarea glicproteinelor sericе. Se expun pe suprafaţa bazolaterală şi medială a membanei hepatocitare. În circa 90% sunt prezenţi la bolnavii cu HAI tip I sau II. Au fost detectaţi şi la suferinzii de hepatită cronică cu virus hepatic B, ciroză biliară primitivă şi ciroza alcoolică la adulţi. Titrele ASGPR corelează cu activitatea histolgică a bolii.
- ***LCA*** – anticitosol hepatic.
- ***LKM*** ($LKM_1$, $LKM_2$ sau $LKM_3$) – anti-microsomali hepato-renali (*liver/kidney microsomal*). ***LKM*** sunt direcţionaţi împotriva microsomului $P_{450}$-II-D6 şi sunt prezenţi la majoritatea suferinzilor de HAI, în special în formele cu evoluţie cronică severă, chiar în lipsa altor anticorpi. HAI cu anticorpi LKM, apare mai frecvent la femeile tinere, avînd asociate tiroidite, vitiligo şi diabet zaharat insulinodependent, cu un răspuns bun la corticoterapie. Uneori apar şi în distrofii unghiale, alopeţie, componenta din microsomii hepatici cu care reacţionează autoanticorpii are aproximmativ 50Kda. Tipul I al LKM se asociază frecvent cu anticorpii anti-VHC, prevalenţa variind şi cu factorul geografic. Pacienţii care au anticorpi anti-$LKM_1$ şi anti-VHC au ca regulă titre mici de aceşti anticorpi şi rearcţinează diferit cu epitopii microsomiali, comparativ cu pacienţii cu anticorpi anti-$LKM_1$ şi fără anticorpi anti-VHC. Pozitivitatea pentru anti-$LKM_1$ nu este sinonimă cu HAI şi nu exclude terapia cu interferon la pacienţii cu anticorpi anti-VHC. Antigenul $LKM_1$ poate fi exprimat pe suprafaţa membranelor hepatocitelor umane, expresia lor poate fi moderată de TNF. În cadrul acestui grup heterogen de anticorpi anti LKM, tipul 2 apare în hepatitele induse medicamentos (10%), iar tipul 3, persistă la bolnavii cu hepatită cronică HBV şi coinfecţii delta.
- ***anti LP*** – anti-antigen specific ficat-pancreas.

**Extrahepatice** (nespecifice de organ):

- ***AMA*** – autoanticorpii anti-mitocondriali. AMA au drept antigen lipoprteinele

membranei interne a mitocondriilor. Aceşti anticorpi interacţionează cu diverse antigene şi pot fi asociate şi altor boli, care nu interesează ficatul. De la prima lor identificare ce aparţine lui Doniach se consideră ca markeri ai cirozei biliare primitive (80-100%). Fracţia AMA-M2 caracterizează ciroza biliară primitivă, AMA-M4 – *overlap*-ul HAI-ciroză biliară primitivă, iar fracţia AMA-M9 – poate fi găsită atît la subiecţii cu ciroză biliară primitivă, cît şi la cei sănătoşi. Titrele diagnostice sunt de 1/80, iar cele real întîlnite 1/2560 În titre cmparativ inferioare aceştea însă sunt găsiţi la 6-35% din bolnavii cu HAI.

- ***SMA*** – anti-muşchi neted (*smooth muscle*). SMA-antiactină (ASMA) se consideră cu specificitate diagnostică fiind direcţionaţi împotriva proteinelor din fibrele musculare netede actinic (actina S, F) sau non-actinic componente. De reţinut că antigenul care provoacă biosinteza acestora intră atît în structura fubrei musculare netede cît şi în structura membranei hepatocitului. Tirul diagnostic este de 1/80, copii cu HAI fiind posesorii unor titre destul de semnificative, în special către anti-actină F. Astfel de anticorpi, însă, mai pot fi decelaţi şi la 1/3 din pacienţii cu ciroză biliară primitivă şi colangită sclerozantă primară. Ei sunt depistaţi în titre importante la 30-80% din bolnavii cu HAI, dar cu sensibilitate mai puţin de 38%. În formlele intens active apar în titre mai mari de 1/40 şi sunt de tipul Ig M. Mai apar în 50% la bolnavii cu ciroză biliară primitivă şi în 20% la bolnavii care fac hepatite cronice postvirale. La fel pot fi întîlniţi în formele virale intens active sau la terapia cu Interferon. În hepatitele acute apariţia acestor anticorpi se consideră pasageră, în HAI acesaştea sunt prezenţi de-a lungul anilor.
- ***ANA*** – anti-nucleari. ANA sunt de tipzl imunoglobulinelor G, ei nu sunt specifici hepatitei cronice agresive şi titrul lor nu corelează cu citoliza hepatocelulară, dar mai degrabă cu nivelul γ-globulinelor. Aceşti Ac au drept ţintă complexul histonic al nucleo- şi ribonucleoproteinelor sau Ag extractibile Sm. Tipul omogen (difuz), asociat cu SMA este prezent la 65-85% pacienţii cu HAI tip I. Pentru diagnostic va fi necesară prezenţa titrului ≥ 1/80, în cazurile netratate putînd depăşi raportul 1/640. În titre ≤ 100 apare în hepatitele cronice virale, în ciroza biliară primitivă (40%). Sunt prezenţi la 1/3 din pacienţii cu colangită sclerozantă primară.
- ***ANCA*** – anti-citoplasma neutrofilului. ANCA la fel este o caracteristică a autoimunităţii şi are drept antigen specific actina. Sunt prezenţi în HAI tip I (90%), în colangita sclerozantă primmară (75%), hepatita cronică cu virus hepatic B sau C (20%), la fel sunt susceptibili pentru vasculite.
- ***anti-GOR*** este un autoanticorp, dirijat împotriva unui antigen nuclear (epitop dintr-o secvenţă a genomului celulei gazdă), dar poate recunoaşte şi produsul antigenic al genei "core" a VHC, deaceea mai este considerat şi ca anticorp anti-VHC. Această reacţie încrucişată derivă probabil din regiuni omologe între epitopul GOR şi epitopul viral de pe proteina "core" a VHC. Prezenţa lui caracterizează tipul IIb de HAI.

În baza makerilor imunoserologici s-au descris trei tipuri de HAI: HAI tip I, II (se mai poate subclasifica în tip IIa şi tip IIb ) şi tip III.

***Hepatita autoimună tip I*** se caracterizează prin prezenţa ASMA şi/sau ANA în ser; titrele anticorpii la ASGP-R corelează cu gradul activităţii inflamatorii, persistenţa lor în cursul terapiei identifică bolnavii care probabil vor avea o cădere la întreruperea medicaţiei. Anticorpi specifici de organ sunt prezenţi în 4%.

***Hepatita autoimună tip II*** este tipul pediatric. În varianta dată anticorpii ANA, SMA şi antiactină lipsesc iar Ac anti $LKM_1$ sunt prezenţi în titru mic. După statutul anti VHC şi anti GOR este subdivizată în tip IIa (anti VHC negativi, anti GOR negativi) şi tip IIb (anti VHC pozitiv şi anti GOR pozitiv).

***Hepatita autoimună tip III.*** La aceşti bolnavi, lipsesc, de obicei, ANA, anti-$LKM_1$ şi anticorpi antitiroidieni, dar pot fi prezenţi SMA (35%), anticorpi antiactină (35%), anticorpi antimitocondriali (22%), factor

reumatoid (22%), anticorpi împotriva antigenului membranei hepatocitare (26%). Ca singur marker al bolii autoimune anticorpii anti SLA sunt prezenţi numai la 26% din cazuri.

***Examenul histologic*** prin puncţie biopsie hepatică reprezintă explorarea paraclinică esenţială pentru diagnosticul şi determainarea stadiului evolutiv. Cel mai important pentru diagnostic, introdus în conceptul HAI de Scheuer încă în 1978, este aspectul de *piece meal necrosis*, ciroza şi *brigding* necrosis. În condiţii ideale PBH se face la internare, dar, dacă timpul de protrombină este foate alungit, biopsia se amînă pentru ameliorarea sub tratament a funcţiei hepatice, aproximativ 4-10 săptămîni.

***Colangiografia endoscopică*** şi ***sigmoidoscopia*** sunt explorări necesare pentru a exclude colangita sclerozantă şi rectocolita ulcerohemoragică.

***Examenul oftalmologic*** în vederea depistării cataractei va fi efectuat la 6-12 luni.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu hepatitele cronice de alte etiologii, în particular cu cele virale, metabolice (boala Willson, hemocromatoza) şi toxice (medicamentoase).

Există, o varietate de forme atipice de HAI, cărora le lipsesc criteriile stabilite de diagnostic, ele au aspecte autoimune, dar nu satisfac criteriile pentru diagnosticul „probabil" sau „definit" de HAI şi nici nu pot fi incluse în altă categorie de diagnostic.

Manifestările atipice de HAI pot fi asociate cu alt tip de boală hepatică cronică (***overlap syndromes***) sau se pot manifesta prin simptome de graniţă (***outlier syndromes***).

***Overlap syndromes***" (sindrome de suprapunere) includ asocierea HAI şi ciroza biliară primitivă, colangită sclerozantă primitivă (colangita autoimună), hepatita cronică criptogenetică VHB cu supra- sau coiinfecţie delta, HCV, VHC, VHG.

**HAI şi colangita sclerozantă primitivă ("overlap" cu colangita sclerozantă primitivă)**

Din totalitatea bolnavilor cu HAI, circa 6% pot avea asociate modificări histologie colangitei sclerozante primare (primitivă). Însă, bolnavii cu colangită sclerozantă primară au risc crescut pentru o boală inflamatorie cronică (colita ulceroasă în 16% cazuri). O variantă *overlap* cu colangita sclerozantă primară este prezenţa colestazei şi lipsa de răspuns la terapia corticosteroidă. Modificările colestatice includ pruritul şi/sau creşterea atipică a fosfatazei alcaline. Circa la 81% din bolnavii cu HAI se atestă majorări ale FA, dintre care în 33% cazuri depăşeşte de 2 ori norma, iar în 10% de 4 ori, aceşti pacienţi necesită evaluare prin colangiografie.

Deci, o variantă *overlap* cu colangita sclerozantă primară se va suspecta la un pacient cu: creşterea atipică a fosfatazelor alcaline, prurit, colangiogramă anormală asociate sau nu cu o boală inflamatorie intestinală.

**HAI şi ciroza biliară primitivă ("overlap" cu ciroza biliară primitivă)**

Tabloul de hepatită şi colestază în 8% cazuri nu prezintă criterii de diferenţiere, acest grup de pacienţi constituind o formă atipică a bolii. Modificările comune fiind anticorpii antimitocondriali şi aspectele histologice de colangită (limfoidă 9%, fibroasă 4%, pleiomorfică 7%). Alţi indici ce ar putea sugera diagnosticul pot fi: modificările de laborator tipice colestazei; leziuni şi distrucţii ale canalelor biliare; depozite de Cu hepatic (prezente la 19% dintre bolnavii care au anticorpi antimitocondriali şi semne clinice de HAI). Pentru a departaja ciroza biliară primitivă şi hepatita autoimună poate fi folosit un tratament empiric „de probă" cu corticosteroizi. În cazul overlapului starea clinică şi biologică se ameliorează.

**HAI şi infecţie virală cronică („overlap" cu hepatita virală)**

Prin definirea sa HAI este o boală de origine nonvirală. Interrelaţia hepatitei autoimune cu infecţia virală cronică poate surveni ca o coincidenţă şi reprezintă un important "*overlap syndromes*".

*În forma cu predominanţă autoimună* titrul ASMA şi/sau ANA este ≥ 1/320, la examenul histologic este prezent aspectul de *piece meal necrosis* (hepatita de interfaţă, hepatita lobulară şi/sau infiltrat plasmocitar portal). Opţiunea terapeutică pentru bolnavii

cu boală predominat autoimună este imunosupresia corticosteroidă. Tratamentul este bine tolerat şi se face pînă la remisia completă (în mediu 3-6 luni).

*În forma cu predominanţă virală* titrul ASMA şi ANA ≤ 1/320, persistă anticorpii $LKM_1$ şi viremia VHC (4%), pot fi prezenţi markeri virali pentru hepatita de tip B (4%), la examenul histologic sunt prezente aspecte de steatoză, leziune de duct biliar şi/sau agregate limfoide portale. Terapia cortiosteroidă în această formă nu induce, de obicei, ameliorarea, ba dimpotrivă, favorizează viremia.

Dintre bolnavii al căror tablou clinic este atipic pentru HAI sau al căror răspuns la terapia corticosteroidă este insuficient (11%) au hepatită C activă cu viremie. În relaţie inversă 11% din bolnavii cu hepatită virală cronică au anticorpi antimuşchi neted (89% prezintă titre serice ≤ 1/80, 11% – ≥ 1/160 şi rareori depăşesc 1/320); 28% sunt seropozitivi pentru anticorpi antinucleari, la 62% fiind prezenţi anticoprii antitiroidieni şi factorul reumatoid; rar se găseşte seropozitivitatea concomitentă pentru autoanticorpii SMA şi ANA.

De menţionat că bolnavii cu HAI „definită" au media titrului seric de 1/160 pentru SMA şi 1/320 pentru ANA, iar 6% dintre ei au titruri mai mici de 1/80. În 60% cazuri este prezentă seropozitivitatea ambele tipuri de Ac. Considerînd standartul bolnavii cu titrul anticorpilor ANA şi SMA ≥ de 1/320, precum şi persoanele cu markeri concomitenţi indiferent de titru, pot fi definiţi ca avînd boală autoimună. Bolnavii cu infecţie virală adevărată vor avea titrul Ac $LKM_1$, ASMA şi ANA ≤ 1/320.

După aspectul histologic, comparativ bolnavilor cu hepatită cronică C, la bolnavii cu HAI este mai frecventă inflamaţie plasmocitară a spaţiilor portale (66%, comparativ cu 21% în cea virală) inflamaţie lobulară (47% comparativ cu 16%) şi mai intens *piece meal necrosis* (23%). Din contra, bolnavii cu hepatită cronică C, comparativ cu cei cu HAI, au mai multe agregate limfoide portale (49% faţă de 10%), mai multă steatoză hepatică (72% omparativ ccu 19%) şi leziuni mai intense sau dispariţia ductelor biliare (91% comparativ cu 20%).

Argument important pentru varianta predominant autoimună este prezenţa *piece meal necrosis* şi infiltrarea plasmocitară marcată a spaţiului portal. Din contra, steatoza marcată, modificări ale canalului biliar sau agregate limfoide portale susţin diagnosticul de variantă predominant virală.

***"Outlier syndromes" – sindroame de graniţă***

**Colangita autoimună** a fost denumită şi „ciroza biliară primitivă cu anticorpi antimitocondriali negativi", iar potrivit unor referiri este considerată o varinată a HAI, deşi nu poate fi clasificată în nici o categorie, deoarece aspectele colestatice care-i sunt asociate exclud diagnosticul de HAI, iar lipsa anticorpilor antimitocondriali impiedică încadrarea ei în ciroza biliară primitivă. Din aceste considerente, această entitate rămîne un sindrom de graniţă (*outlier*).

Maladia devine un sindrom distinct de graniţă specificat de prezenţa anticorpilor la anhidraza carbonică, aceştea sunt markerii specifici, care caracterizează boala.

Privind diferenţierea cu ciroza biliară primitivă, bolnavii cu colangită autoimună sunt mult mai frecvent pozitivi pentru ANA (100% faţă de 18%), şi ASMA (41% comparativ cu 6%), ei au nivele mai scăzute de ASAT, IgE şi frecvenţă mai mică a hepatitei portale (41% faţă de 82%).

Încadrarea colangitei autoimune într-un distinct *„outlier sindrom"* este susţinută şi de răspunsul variabil la terapia cu prednisolon şi acid ursodeoxicolic.

**Tratamentul HAI** respectă principiile terapeutice ale hepatitei cronice. Regimul igienodietetic vezi capitolul hepatita cronică.

***Tratamentul medicamentos*** prevede două modalităţi curative: *terapia combinată şi monoterapia.* Indicaţiile pentru iniţierea tratamentului ţin de criterii clinice, de laborator şi examenul histologic.

***Indicaţiile absolute*** pentru iniţierea tratamentului medicamentos al HAI sunt: semne clinice de incapacitate şi progresie clinică gravă; AST ≥ 10 ori, AST ≥ 5 ori şi gamaglobulină ≥ 2 ori decît limita superioară a normei; prezenţa la examenul histologic a *brigding necrosis* şi a *multilobular necrosis.*

***Indicaţii relative*** pentru un tratament imunosupresiv a HAI sunt: prezenţa unor semne clinice medii sau tablou clinic asimptomatic; AST 3-9 ori majorat normalului; AST ≥ 5 ori majorat normalului şi gama globulină ≤ 2 ori mărită normalului; prezenţa hepatitei periportale la examenul histologic.

***Contraindicaţiile tratamentului imuuosupresiv*** în HAI vor fi: manifestări clinice asimptomatice cu modificări medii ale examinărilor de laborator, intoleranţă anterioară la prednison sau azathhioprină; AST < 3 ori normal, citopenie severă; la examinarea histologică cirozã hepatică portală inactivă, cirozã decompensată cu hemoragierea varicelor esofagiene.

**Conduita terapeutică**

Este preferabil indicarea terapiei combinate: Prednisolon şi Azatioprină sau 6-mercaptopurină, continuînd pînă la obţinerea răspunsului complet (remisiune), răspuns incomplet, eşec terapeutic sau toxicitate medicamentoasă.

***Răspuns complet*** poate fi definit în 2 situaţii:

- ameliorarea manifestărilor clinice, normalizarea transaminazelor, bilirubinei, Ig pe parcursul 1 an şi menţinerea acestora timp de 6 luni, iar examenul histologic apreciază o hepatită cu activitate minimă.
- ameliorarea manifestărilor clinice şi a indicilor de laborator cu 50% în prima lună de tratament, cu diminuarea ulterioară a transaminazelor cu mai puţin de 2 ori faţă de limita superioară a normei sau examenul histologic remarcă o hepatită cu activitate minimă.

Remisunea histologică rămîne în urma remisunii clinice şi biologice cu aproximativ 3-6 luni, din acest motiv durata medie a tratamentului imunosupresiv este de 2-3 ani, însă uneori este necesară continuarea medicaţiei în doze minime, pentru menţinerea remisiunii, iar examenul histologic constituie un criteriu elocvent de stopare a tratamentului.

***Răspunsul incomplet*** implică ameliorarea, care este insuficientă pentru a satisface criteriile de remisiune. Dacă în trei ani nu se ajunge la remisiune, se poate întrerupe tratamentul convenţional. În cazul în care testele rămîn normale la interval de un an, repetat sau primar se efectuaează examenul histologic, dacă după aceasta persistă leziunile histologice de hepatită agresivă tratamentul se continuă; dacă activitate histologică este absentă, treptat terapia imunosupresivă se scoate. Dar lunar, încă sunt evaluate testele hepatice biochimice, Ig serice şi al autoanticorpii lor tisulari.

***Eşecul terapeutic*** constituie o dereglare în cursul terapiei. Apare o creştere a transaminazelor şi bilirubinemiei cu cel puţin 67% din valoarea anterioară, activitate histologică progresivă şi debut al ascitei sau al encefalopatiei hepatice. În acest caz se opreşte terapia corticosteroidă convenţională şi se instiuie un regim cu doze mari.

***Toxicitatea medicamentoasă*** justifică stoparea precoce a tratamentului sau reducerea dozelor. Efectele adverse legate de tratament apar din perioada de inducţie şi sunt mai frecvente la corticodependenţi, fiind reprezentate de: *facies cushingoid*, vergeturi şi întîrziere în creştere (25% cazuri). Pot apărea lomabalgii prin osteoporoză vertebrală şi, mai rar, tasare vertebrală; accastă complicaţie survine în cursul primului an de tratament în special în perioada pubertară. Este necesară suplimentarea cu calciu în doze de 1,5-2 ori necesităţile zilnice. Efectele secundare severe, ca osteopenia cu tasare vertebrală, diabetul, cataracta, hipertensiunea, tulburările emoţionale severe, survin după o terapie prelungită de peste 18 luni şi la scheme cu doze mari de Prednison (20mg/zi). Rareori pot apărea epizoade de infecţii micotice, bacteriene sau virale.

**Terapiile alternative** sunt iniţiate în: lipsa răspunsului la tratamentul cu prednisolon şi azatioprină, reacţii adverse severe sau prezenţa contraindicaţiilor. Din acestea fac parte: 6-mercaptopurină, ciclosporină, ciclofosfomida, tacrolimus, budesonid.

Considerînd existenţa formelor atipice de HAI, pentru tratamentul acestora la moment există scheme empirice pentru tratament (Cjaza 1996).

***Pentru overlap cu ciroza biliară primitivă*** se va adminstra timp de 3-6 luni Prednizolon în doză de 25mg/zi. În cazul cînd

acesta este ineficient, pe o perioadă similară se va adminstra Acid ursodeoxicolic în doză de 13-15 mg/kg/zi.

***În overlap-ul cu colangita sclerozantă primară***

Prednizolon în doză de 20 mg/zi timp de 3-6 luni. Cînd acesta va fi ineficient, se va încerca administrarea empirică a Acidului ursodeoxicolic în doză de 13-15 mg/kgc/zi timp de 3-6 luni, dacă aceasta la fel îşi va manifesta ineficienţa, ulterioara conduita terapeutică se va reduce la administrarea medicaţiei simptomatice.

***Overlap-ului cu hepatită virală cronică predominant autoimună***

Prednizolon în doză de 20 sau 10mg/zi cu Azatioprină în doză de 50 mg/zi pentru perioadă de 3-6 luni. În caz de predominanţă virală, timp de 6 luni, de 3 ori în săptămînî se vor administra 3 MU Interferon recombinat.

În colangita autoimună se adminstrează timp de 3-6 luni Prednizolon în doză de 20 mg/zi sau Acid ursodeoxicolic în doză de 13-15 mg/zi pentru perioadă similară dacă Prednizolonul nu va eficient.

În hepatita cronică criptogenetică se adminstrează Prednizolon în doză de 20 sau 10 mg/zi cu Azatioprină în doză de 50 mg/zi pînă la remisiune, prevede cură terapeutică pentru insuficienţa hepatică şi/sau toxicitatea medicamentoasă.

**Terapia combinată** presupune tratament de atac şi tratament de întreţinre.

***Tratamentul combinat de atac*** se face cu Prednizolon şi Azatioprină, ca regulă iniţiate simultan. Prednizolonul se administrează în doză de 2mg/kg/zi (maxim 60 mg/zi) combinat cu Azathioprină în doză de 1-2mg/kg/zi administrate în două prize, în timpul mesei. Doza maximă se menţine în primele 4 săptămîni de tratament, după care aspectul clinic se ameliorează, iar transaminazele au tendinţă de scădere sau cel puţin nu avansează.

***Tratamentul combinat de întreţinere*** constă în continuarea tratamentului cu Azathioprină şi Prednizolon, ultimul fiind supus unui sevraj progesiv în doză de 5 mg/săpt timp de 2-3 luni, trecîndu-se la o terapie alternă cu o doză compatibilă pentru menţinerea transaminazelor normale (12,5-15 mg pe doză). Doza zilnică de Prednizolon trebuie luată o dată pe zi la micul dejun, iar Azathioprina este continuată zilnic, în aceleaşi doze.

**Monoterapia** presupune tratamentul cu Prednisolon administrat în prima săptămînă în doză de 60mg/zi x săptămînă, apoi 40mg/zi x săptămînă, 30 mg/zi x săptămînă, apoi 20 mg/zi pînă la sfîrşit.

Terapia cu Azathioprină poate determina efecte secundare, la 10% din bolnavii trataţi cu 50mg/zi, ca: hepatotoxicitate colestatică, greţuri, vărsăttuttri, rash sau citopenie; aceste efecte sunt reversibile la reducerea dozei sau la încetarea terapiei.

Cînd tratamentul determină efecte secundare sau există contraindicaţii, asocierea cu diabetul zaharat, ulcerul gastric, sau dacă activitatea bolii nu este controlată de azathioprină singură sau suntem în imposibilitatea de a ajunge la remisune în trei ani, se întrerupe tratamentul convenţional şi se indică terapii alternative.

La moment schemele de tratament pentru dozarea preparatelor, atît în cadrul monoterapiei, cît şi în cadrul terapiei combinate au devenit multiple. Terapiile alternative pot fi efectuate cu ciclosporina 1-2 mg/kg/zi, max 5 mg/kg/zi, tacrolimus.

Întreruperea tratamentului medicamentos se face după 2 ani de tratament, după dispariţia anticorpilor, absenţa *piece meal necrosis* şi a inflamaţiei periportale la examenul histologic de control.

Tratamentul *„overlap syndromes"* necesită identificarea procesului patologic predominant şi selectarea celui mai adecvat regim terapeutic.

***Indicaţiile transplantului hepatic:***

- apariţia encealopatiei – indicaţie de transplant cît mai pecoce
- bolnavii cu autoantigen LKM care nu răspund la terapie
- bolnavii la momentul diagnosticului cu ciroză decompensată
- timpul de protrombină mai mare de 20 sec.
- bolnavii care nu răspund la terapie imuosupresivă şi care deteriorează

progresiv (eşec al corticoterapiei la 4 săptămîni).

**Evoluţia**

Datorită performanţelor terapeutice 89% din bolnavii cu ciroză şi 90% din cei fără ciroză au o supravieţuire de 10 ani. Din cauza progresiei bolii însă, cel mai frecvent în primele 6 luni, tratamentul eşuează la 18% copii şi 20% adulţi. Durata medie de tratament pînă la remisiune clinică este de 22 luni, iar cea biochimică şi hisologică sub tratamentul cu Prednizolon şi/sau Azathioprină la 65% din bolnavi poate fi atinsă în curs de trei ani. Fără tratament, majoritatea adolescenţilor şi adulţilor cu HAI decedează în primii trei ani.

Ameliorarea hepatitei portale este urmată de recăderi în 50%, iar progresia spre ciroză sau persistenţa hepatitei periportale - în 100%. După doi ani de tratament evaluarea histologică în 50% din cazuri relevă rezoluţia inflamaţiei portale şi lobulare, în acelaşi timp după tratament incidenţa cirozei fiind mai mare.

La copii, cu trei decenii în urmă boala se remarcă printr-un înalt grad de mortalitate (în jur de 1/3 cazuri), studiile recente, însă, oferă o rată a mortalităţii de ceva mai puţin peste 10%. Totuşi, la general, morbiditatea rămîne crescută, majoritatea bolnavilor (60%) necesitînd terapie de întreţinere imunosupresivă cu corticosteroizi şi Azatioprină. La oprirea tratamentului, de obicei se înregistrează recăderi şi mulţi bolnavi (80%) dezvoltă ciroză.

Evoluţia bolii este în asociere importantă cu predispoziţia genetică a gazdei. Astfel încît posesorii HLA $B_8$ sunt mai tineri, au markeri şi inflamaţie mai severă şi comparativ fac boală cu evoluţie mai activă; posesorii HLA $DR_3$ fac remisuni mai rare, recăderi şi insuficienţă hepatică mai frecvente, pentru această categorie conduita terapeutică mai des va sugera un eventual transplant hepatic. Pacienţii cu deleţia genei HLA $C_4A$ au boală cu debut precoce şi nivel scăzut al complimentului. Copiii cu anticorpi LKM tind să aibă o boală hepatică mai severă la internare şi să răspundă mai puţin satisfăctor la terapia imunosupresivă decît celelalte subgrupe de bolnavi. Evoluţia HAI tip I are gravitate medie, iar boala de tip II adesea are evoluţie severă, uneori la copiii mici chiar cu insuficienţă hepatică acută.

Hepatita autoimună tip I răspunde mai bine sub tratamentul imunosupresiv şi corticsteroid cu progresie către ciroză în 45% cazuri. HAI tip II are răspuns mai slab la tratament. Bolnavii cu boală tip II progresează către ciroză mai frecvent ca cei de tip I (82% faţă de 43% înm 3 ani), iar în 34% din cazuri, au asociată şi o altă boală autoimună ca diabet zaharat tip I (este posibilă în primele săptămîni de tratament, ele pot fi induse de corticoizi sau sunt de origine autoimună), tiroidită autoimună, vitiligo, alopecie, anemie hemolitică autoimună, colită ulceroasă. Boala are un prognostic mai nefavorabil decît tipul I. După tratament prelungit cu imunosupresive ciroza poate deveni inactivă. întreruperea tratamentului este urmată de recăderea rapidă, rata de supravieţuire la 14 ani fiind de 14%.

Astfel, hipoprotrombinemia sau hiperbilirubinemia, în absenţa inflamaţiei severe, nu răspunde la terapie, iar prezenţa cirozei, dovedită histologic la internare, nu exclude tratamentul dacă activitatea inflamatotrie este severă; aeştea din urmă nu răspund în acelaşi fel la corticosteroizi ca şi bolnavii necirotici.

*Hepatita autoimună tip I* în 40% cazuri debutează fulminant cu ascită, varice esofagiene, spider nevi. Este caracteristică prezenţa ASMA şi/sau ANA, ASGP-R. În datele paraclinice persistă trombocitopenie, hipoalbuminemie, hipergamaglobulinemie, modificări histologice caracteritice cirozei hepatice. Acest tip se asociază cu artrită şi artralgii, eritem nodos, glomerullonefrită, colită, revărsat pleural, tiroidită, colangită sclerozantă, colelitiază, semnele anemiei hemolitice autoimune.

*Hepatita autoimună tip II* va afecta în special copii între 2-14 ani. Semnele clinie majore vor fi icterul (45%), hepatomegalia (90%); splenomegalia (80%). Are evoluţie adesea severă, uneori la copiii mici cu insuficienţă hepatică acută. În varianta dată anticorpii ANA, SMA şi antiactină lipsesc iar Ac anti $LKM_1$ sunt prezenţi în titru mic. După statutul anti VHC şi anti GOR este subdivizată în tip IIa (anti VHC negativi, anti

GOR negativi) şi tip IIb (anti VHC pozitiv şi anti GOR pozitiv). Aceşti bolnavi au o creştere marcată a transaminazelor de 8-10 ori normalului (uneori, în cazuri severe ALT poate depăşi valorile normale de peste 15 ori). La 2/3 dintre bolnavi se constată creşterea imunoglobulinelor, frecvent apare deficitul de IgA, bilirubina este moderat sau marcat scăzută, albuminele scăzute, TQ prelungit. PBH relevă *piece meal necrosis*, necroză multilobulară şi *bridging necrosis*. În tipul II apare: vitiligo, diabet zaharat, hipoparatiroidism, candidoză cutaneo-mucoasă cronică, anemie hemolitică autoimună, glomerulonefrită, tiroidită.

*Hepatita autoimună tip III* La aceşti bolnavi, lipsesc, de obicei, ANA, anti-LKM$_1$ şi anticorpi antitiroidieni, dar pot fi prezenţi SMA (35%), anticorpi antiactină (35%), anticorpi antimitocondriali (22%), factor reumatoid (22%), anticorpi împotriva antigenului membranei hepatocitare (26%). Ca singur marker al bolii autoimune anticorpii anti SLA sunt prezenţi numai la 26% din cazuri. Bolnavii au hipergamaglobulinemie, transaminaze crescute. Tabloul histologi al tipului în toate cazurile aspect de hepatită cronică agresivă.

**Complicaţiile**

Indiferent de evoluţie, progresia HAI spre cirozã hepatică şi complicaţiile acesteia (ascita, hemoragia, coma hepatică) sunt inevitabile. 54% din bolnavii cu cirozã dezvoltă varice esofagiene, dintre care 20% decedează de hemoragie digestivă. Carcinomul hepatocelular poate surveni la bolnavii cu cirozã, dar acest risc este mai mic comparativ cu cel din hepatitele virale.

**Pronosticul** variază mult şi poate fi apreciat în funcţie de:

- severitatea şi extinderea inflamaţiei;
- răspnsul la tratamentul iniţial;
- recăderi frecvente mai ales în primii ani de la diagnostic cînd boala este cea mai activă;
- terenul genetic al pacientului, pacienţii cu HLA DR3 au boală activă ce răspunde mai greu la tratament;
- remisunea spontană a inflamaţiei;
- dezvoltarea carcinomului hepatocelular.

Supravieţuirea este în medie de 12,5 ani, decesul survenind prin una din complicaţiile cirozei hepatice, iar în lipsa tratamentului corespunzător, aproximativ 50% din pacienţii cu hepatita autoimuna severă mor în aproximativ 5 ani.

Succesele terapeutice ale formelor severe şi moderat severe de HAI au permis ameliorarea aspectelor clinico-biologice şi speranţa de viaţă a acestor copii. Pronosticul HAI depinde, în special, de severitatea inflamaţiei la internare. Astfel datele histologice la internare sunt indicatorii de severitate a bolii, fiecare aspect al necroinflamaţiei avînd implicaţia sa pronostică. Aşa dar, 17% din copiii, care la internare manifestă hepatită periportală sau *piece meal necrosis*, după 5 ani de tratament dezvoltă cirozã, după care înregistrează o supravetuire de încă 5 ani; iar 82% din persoanele cu *brigding necrosis* la internare, 45% din cei cu necrozã multilobulară şi 58% din persoanele cu cirozã constituită determină deces la 5 ani de evoluţie. Recăderea, care urmează întreruperii medicaţiei, este strîns legat de durata simptomelor înainte de iniţierea terapiei şi de incidenţa cirozei la biopsia iniţială.

Jumătate din copiii la care nivelul de AST este egal sau depăşeşte 10 ori normalul au deces la deja la 3 ani, 90% din copii cu AST $\geq$ 5 ori/gamaglobuline > 2 ori şi 10% din copiii cu AST normale determină mortalitate la 10 ani

# Colangita sclerozantă primară

**Definiţie**

***Colangita sclerozantă primară*** (CSP) este o afecţiune progresivă inflamatorie, fibrozantă primară a căilor biliare intra- şi extrahepatice, cu evoluţie spre ciroză biliară şi insuficienţă hepatică.

**Epidemiologie**

Descrisă de Delbet, în 1924, era considerată o patologie rară, cu 200 cazuri raportate, în literatura anglosaxonă, pînă în 1980 (pînă la utilizarea colangiopancreatografiei endoscopice retrograde). Actual CSP ocupă locul 2 printre hepatopatiile cronice colestatice (după ciroza hepatică primitivă) şi pe locul 3 după indicaţia transplantului hepatic.

Studiile epidemiologice ale CSP sunt o provocare, deoarece maladia este rară şi frecvent ponderea reală este subestimată, în pofida acestui fapt incidenţa de 0,9-1,3 la 100.000/an şi prevalenţa 8,5-14,2 la 100.000 au fost raportate a fi similare în Oslo, Norvegia, Olmstead, SUA (Minnesota). Circa 80% dintre pacienţii cu CSP din nordul Europei şi SUA au concomitent BII, în timp ce în sudul Europei numai 50% din pacienţi, iar în Asia 35% cazuri.

Colangita sclerozantă primară conform studiilor efectuate, în Norvegia, 70-80% dintre pacienţi cu CSP au asociată BII, în special colită ulceroasă, iar 25% dintre pacienţii cu CSP au cel puţin o maladie autoimună (excepţie: afecţiunea hepatică şi intestinală).

Ponderea maximă a CSP este la pubertate. Raportul băieţi/fete este în corelaţie cu prezenţa sau lipsa BII, astfel pacienţii cu CSP, dar fără BII sunt de genul feminin şi invers asocierea BII ţine de genul masculin (cca 70% cazuri).

**Etiopatogeneza**

Etiologic CSP rămîne neprecizată, însă au fost abordate mai multe ipoteze.

*Factorul genetic.* Predispoziţia genetică este relevantă prin prezenţa în 70-80% cu HLA B8, DR3, DR2, Drw52a, DR17 şi agregarea familială. Haplotipul HLA-B8/DR3 este asociat cu *boli autoimune:* tiroidita autoimună, diabet zaharat tip I, miastinia gravis.

*Factorul infecţios:* agenţi virali (Citomegalovirus, Reovirus 3) şi bacterieni, prin bacteremie portală sunt doar sugeraţi, fără argumentare.

*Factorul toxic.* Inflamaţia tractului portal este determinată de hepatotoxicitatea acidului litocolic produs de flora bacteriană din colon, în formele avansate de BII şi prin absorbţia digestivă crescută, ulterior lezării mucosale.

***Mecanismele imune.*** CSP se asociază cu diverse maladii cu susbstrat imun: BII, fibroscleroza multifocală, sindroamele de imunodeficienţă, artrita reumatoidă, sclerodermia, lupus eritematos desiminat, vasculita, pancreatita cronică.

Mecanismul imunologic este bazat pe alterarea imunităţii celulare şi umorale.

*Imunitatea mediată celular* se evidenţiază prin: creşterea numărului de limfocite T în spa-ţiul port şi scăderea limfocitelor T circulante; creşterea limfocitelor B circulante; exprimarea aberantă de HLA DR de clasă a II-a de către celulele epiteliului biliar; inhibarea migraţiei leucocitelor în prezenţa antigenului biliar.

*Imunitatea mediată umoral* se caracterizează prin creşterea Ig M; creşterea CIC şi fracţiunilor complementului C3d şi C4d; hipergamaglobulinemie; pANCA (antineutrofilici citoplasmatici); anticorpi antinucleari şi antimuşchi neted.

***Asocierea colangitei sclerozante primare cu boli inflamatorii intestinale***

Corelaţia CSP cu BII este variabilă, în Japonia circa 23% dintre pacienţii cu CSP au BII; iar 75-90% dintre pacienţii cu BII fac CSP, dintre care 87% au CU şi 13% BC, în pofida acestor date, evoluţia BII nu este determinată de CSP.

Deşi, majoritatea pacienţilor cu BII asociate cu CSP au CU, Kaplan *et al.*, 2007 au raportat, că 38,8% dintre pacienţii cu CSP din Canada au BC, faţă de doar 5,7-13,6% raportate în alte studii. Pentru elucidarea discordanţei expuse, s-a semnalat că prevalenţa BC în Alberta a fost de 1,5 ori mai mare decît prevalenţa CU, în timp ce CU este mai răspîndită decît BC în restul lumii.

**Morfopatologie**

CSP poate afecta orice segment al arborelui biliar şi modificările morfologice sunt în funcţie de durata, extinderea şi localizarea afecţiunii.

*Macroscopic*, elementul patognomonic este îngroşarea indurativă a CBP, iar în stadiile avansate, ficatul are aspect de cirozã macronodulară.

*Microscopic nu există leziuni histologice specifice* pentru CSP, însă se poate determina: fibroză concentrică peribiliară (buzunar fibros) şi/sau infiltrat inflamator portal peribiliar (pericolangită); fibroză portală mai mult sau mai puţin densă; semne de colestază, infiltrat inflamator portal limfocitar polimorf; proli-ferarea ducturilor biliare. În cazul, CSP asociate cu BII frecvent este prezent un infiltrat portal inflamator dens, afectînd şi parenchimul adiacent realizînd aspectul unei hepatite cronice active autoimune. În stadiile evolutive tardive sunt prezente semne de ciroză biliară, fără caracter specific.

Absenţa leziunilor histologice evocatoare nu exclude diagnosticul de CSP, modificările histologice caracteristice fiind remarcate în doar aproximativ 10% din biopsii.

În 1981, Ludwig *et al.* descriu 4 stadii evolutive a CSP:

I. *hepatită portală cu degenerarea căilor biliare cu infiltrat inflamator, fibroză periductală „în foi de ceapă",*
II. *extinderea procesului în zona periportală, proliferare ductulară şi/sau ductopenie;*
III. *fibroză şi necroză în punţi;*
IV. *ciroză biliară.*

**Manifestările clinice** debutează insidios, cu fatigabilitate, retard ponderal, prurit şi icter (vezi tabelul 1), doar în 10% cazuri pacienţii prezintă *triada Charcot* clasică pentru colangită (durere, febră şi icter).

***Formele clinice ale CSP:***

- *Asimptomatică* – stabilindu-se ocazional nivelurile crescute ale testelor hepatice sau hepatomegalie, sugerîndu-se diagnosticul prezumtiv de CSP.
- *Simptomatică* – oboseală, prurit, icter intermitent sau pierderea în greutate, febră de origine necunoscută, dureri abdominale. Unii pacienţi pot prezenta simptomatologia hepatitei cronice sau cirozã.
- *Predominarea sindromului de colestază* – prurit, icter, febră, diaree.
- *Predominarea cirozei hepatice* – hipertensiune portală, inclusiv ascită, hemoragii a varicelor esofagiene şi splenomegalie.

**Tabelul 1.**

*Manifestările clinice în CSP.*

| Manifestări clinice | Frecvenţa % | Manifestări clinice | Frecvenţa % |
|---|---|---|---|
| *Fatigabilitate* | 75 | *Dureri abdominale* | 15 |
| *Prurit* | 70 | *Hepatomegale* | 55 |
| *Icter* | 65 | *Splenomegale* | 30 |
| *Peirdere în greutate* | 40 | *Hiperpigmentaţie* | 25 |
| *Febră* | 35 | *Xantoame* | 4 |

*Gabriela Morales et al., 2004.*

**Tabelul 2.**

*Indicii biochimici, în CSP.*

| Criterii | Frecvenţa % | Criterii | Frecvenţa % |
|---|---|---|---|
| *FA* | 99-100 | *Cupru seric* | 50 |
| *GGTP şi LDH* | 85-95 | *Gamaglobulina* | 30 |
| *Ceruloplasmina serică* | 75 | *Albumina* | 15-20 |
| *Bilirubina totală* | 65 | *Timpul protrombinei* | 5-10 |

*Gabriela Morales et al., 2004.*

**Examenul fizic** denotă prezenţa hepatomegaliei, în 55% cazuri şi splenomegalie în 30%.

**Diagnosticul**

***Testele biochimice*** evidenţiază prezenţa sindromului biochimic colestatic cronic (vezi „Colestaza").

***Examinări imunologice.*** Prezenţa anticorpilor în ser este raportată cu o frecvenţă variabilă: pANCA prezenţi în 87% cazuri; anticorpii aCL în 66%; ANA în 53% cazuri.

***Colangiografia endoscopică retrogradă*** constituie „standardul de aur" în stabilirea diagnosticului de CSP, deoarece vizualizarea căilor biliare este esenţială în stabilirea diagnosticului, însă este neinformativă la copii cu afectarea ductelor mici, care constituie circa 2% din bolnavii cu CSP.

Dar pe lîngă avantajele diagnostice, metoda presupune o manevră cu grad mare de invazivitate şi cu o rată a complicaţiilor de 4-16%, dintre care 4-5% sunt complicaţii severe, iar 1% cazuri finalizează cu deces.

Aspectul colangiografic denotă:

- diminuarea ramificaţiilor biliare intrahepatice (*aspect de „arbore mort"*);
- iregularităţi parietale (mai frecvent pe căile biliare extrahepatice);
- stenoze multifocale scurte şi anulare (sau extinse şi confluente în formele avansate ale bolii) separate de dilatări;
- imagine pseudoventriculară a căii biliare principale

***Examenul ecografic, tomografia computerizată*** nu sunt specifice pentru CSP şi nu pot confirma sau infirma diagnosticul.

*Diagnosticul* este sugerat de sindromul clinic şi biochimic de colestază cronică, cu o durată mai mare de 3 luni şi confirmat de colangiografia endoscopică retrogradă.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă secundară, hepatita cronică autoimună activă, colangita, hepatite virale, colestaza, boala Caroli, abces hepatic, coledocolitiaza, mucoviscidoza, chistul coledocian, virusul imunodeficienţei umane, histiocitoza, fibroza congenitală hepatică, taumatismele vasculare abdominale, traumatisme biliare, stricturi biliare, colangiocarcinoma

**Tratamentul**

Numeroase preparate medicamentoase (prednisolon, azatioprină, budesonidă, metotrexat, ciclosporină, pentoxifilina şi antibiotice) au fost administrate în tratamentul CSP, dar nici unul nu s-a dovedit a avea efecte benefice convingătoare pe termen lung (vezi tabelul 3).

**Tabelul 3.**

*Preparatele medicamentoase administrate în CSP.*

| MEDICAMENTELE | PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE | EFECTE TERAPEUTICE |
|---|---|---|
| ***Glucocorticosteroizi*** | imunosupresiv/antiinflamator | nule |
| ***Azateoprină*** | imunosupresiv | nule |
| ***Ciclosporina*** | imunosupresiv | nule |
| ***Metotrexat*** | imunosupresiv/antiinflamator | Ameliorează testele biochimice şi aspectul histologic |
| ***Tacrolimus*** | imunosupresiv | nule |

| | | |
|---|---|---|
| ***Budesonide*** | imunosupresiv/antiinflamator | nule |
| ***Colchicină*** | antifibrotic | nule |
| ***Pentoxifilină*** | Anti-TNF | nule |
| ***D-penicilamină*** | imunosupresiv, cupruretic | nule |
| ***Acid ursodeoxicolic*** **10-15 mg/kgc/zi** | imunosupresiv/antiinflamator | nule |
| ***Acid ursodeoxicolic*** **20-30 mg/kgc/zi** | imunosupresiv/antiinflamator | Ameliorează testele biochimice şi aspectul histologic |

Tratamentul pacienţilor cu CSP ar trebui să fie direcţionat spre gestionarea următoarelor stări:

- colestaza cronică cu prurit şi malabsorbţie;
- progresarea bolii (ciroza şi hipertensiunea portală);
- terapia antalgică şi antispastică prin cuparea sindromului dolor;
- diminuarea procesului de fibrozare;
- complicaţiilor.

**Tratamentul chirurgical**

Procedurile chirurgicale de drenaj (de exemplu, portoenterostomie, coledocoenterostomie) sunt nesemnificative în managementul terapeutic CSP, fiind o procedură paliativă asociată cu un risc crescut de colangită postoperator.

Transplantul de ficat este punctul strategic în gestionarea CSP şi a fost argumentat cu succes în tratamentul copiilor, rata de supravieţuire ulterior transplantului hepatic, în cazul CSP cu o evoluţie de 1-5ani s-a dovedit a fi de circa 90%.

**Evoluţia**

Colangita sclerozantă primară se caracterizează printr-o evoluţie lentă, insidioasă spre ciroză hepatică, iar persistenţa icterului după remiterea episodului acut indică evoluţie severă.

**Complicaţiile**

*Complicaţii secundare colestazei*: steatoree, deficienţe vitaminice A, D, E, K, hiperlipidemie, hipercolesterolemie.

*Complicaţii în contextul cirozei hepatice*: insuficienţă hepatică, hipertensiune portală.

*Complicaţii specifice*: colangiocarcinom în 10-15% cazuri, litiază veziculară/coledocolitiază, colangita ascendentă, varice peri-stromale, cancer colorectal. Riscul de cancer colorectal sau de displazie este crescut la pacienţii cu colită ulceroasă şi colangită sclerozantă primară.

Pacienţii care au suportat transplant hepatic sunt sensibili la o varietate largă de complicaţii secundare, ca urmare a imunosupresiei cronice: 10-20% colangită sclerozantă recurentă; stricturi biliare, atît anastamotice, cît şi nonanastamotice.

**Pronosticul** este nefavorabil. Perioada medie de supravieţuire de la momentul diagnosticului este de 9-11ani, în absenţa transplantului hepatic, iar la pacienţii simptomatici la momentul diagnosticului este şi mai mică.

Identificarea valorilor anormale ale testelor funcţiei hepatice, la pacienţii cu BII, a condus la diagnosticarea precoce de CSP şi cu un pronostic mai favorabil. Coexistenţa BII nu este un factor predictiv de un risc crescut de deces în CSP.

Cercetătorii de la clinica Mayo *(Departamentul de gastroenterologie şi hepatologie din Minnesota, SUA)*, efectuînd un studiu analitic au elaborat un scor a ratei de supravieţuire pe termen lung (*Mayo risk score*), *criteriile de calculare fiind:*

- *vîrsta pacientului*
- *antecedente de hemoragii ale varicelor esofagiene*
- *nivelurile serice de albumină, bilirubină şi ASAT.*

Acest scor este un pas impunător în identificarea pacienţilor cu risc scăzut, moderat şi major de supravieţuire.

# Ciroza hepatică

**Definiţie**

***Ciroza hepatică*** afectare ireversibilă şi difuză a ficatului, cu fibroză extensivă, necroze hepatocitare şi apariţia nodulilor de regenerare.

**Epidemiologie**

Termenul a fost introdus pentru prima dată de către Laennec, în 1826, şi este de origine greacă „kirhos" semnificînd portocaliu-roşiatic, axîndu-se la culoarea ficatului cirotic pe secţiune.

**Etiologia**

Conform cauzelor posibile ciroza hepatică poate fi grupată în:

***Ciroza postnecroză hepatocelulară***

- hepatite neonatale produse de: virusul rubeolic, citomegalovirus, herpesvirus, etc.
- hepatita cronică activă produsă de virusurile hepatice B, C, D.
- hepatita cronică autoimună
- hepatita cronică medicamentoasă

***Cirozele metabolice şi genetice***

- anomalii ale metabolismului glucidelor (galactozemie, glicogenoze, intoleranţa la fructoză);
- anomalii ale metabolismului mucopolizaharidelor (boala Hurler);
- anomalii ale metabolismului proteinelor (deficitul de alfa1-antitripsina, cistinoza);
- anomalii ale metabolismului lipidelor (lipidoze, boala Niemann-Pick, boala Gaucher, boala Wollmann, abetalipoproteinemia)
- anomalii ale metabolismului hemoglobinei şi porfirinelor (porfiria hepatică, drepanocitoza, talasemia);
- anomalii ale metabolismului fierului (hemocromatoza);
- anomalii ale metabolismului cuprului (boala Wilson);
- anomalii genetice (mucoviscidoza, boala Byler).

***Ciroza biliară indusă de colestază***

- afecţiui ale căilor biliare intra- şi extrahepatice: atrezii şi stenoze biliare, colangita ascendentă, chist coledocian, tumori ale căilor biliare, etc.;
- medicamente: imipramina, chlordiazipoxid, phenitoin, clorpromazina, etc.;
- colestază cirogenă familială (boala Byler).

***Cirozele vasculare***

- pericardita constrictivă, insuficienţa cardiacă cronică (ciroza Hutinel);
- boala Budd-Chiari, boala venocluzivă, hipertenziunea pulmonară.

***Cauze criptogenice***

- ciroza indienilor din America de Nord, ciroza cpiilor din India, din Africa de Sud, etc.

Conform mai multor studii etiologia cirozelor hepatice poate fi evaluată în funcţie de datele de la necropsie sau prin biospie hepatică (vezi tabelul 1).

**Tabelul 1.**

*Etiologia cirozei hepatice.*

| Tipul cirozei | Necropsie | Biopsie hepatică |
|---|---|---|
| Ciroza postnecrotică/postinfecţioasă/toxică | 40% | 75% |
| Ciroza biliară | 40% | 12% |
| Ciroza metabolică | 20% | 5% |
| Ciroza vasculară | 0% | 0% |
| Ciroza criptogenică | 0% | 8% |

**Clasificarea cirozei hepatice**

- ***după morfologie:***
  - micronodulară (noduli parenchimatoşi sub 3-5 mm);
  - macronodulară (noduli de regenerare peste 5 mm, pînă la 2-3 cm);
  - mixtă.
- ***după gradul de compensare:***
  - compensată;
  - subcompensată;
  - decompensată.
- ***dupa activitatea procesului inflamator în ficat:***
  - faza activă;
  - faza neactivă;
  - hepatita acută pe fundal de CH.
- ***dupa evoluţie:***
  - stabilă;
  - lent progresivă;
  - rapid progresivă.
- ***dupa gradul de hipertensiune portală***

**Patogeneza** cirozei hepatice rămîne neelucidată definitiv, cele 2 modificări morfopatologice esenţiale din ciroza hepatică, sunt formarea nodulilor de regenerare hepatică şi proliferarea ţesutului coenjunctiv cu dereglarea arhitectonicii normale a ficatului.

Leziunile ce precedă fibrogeneza sunt ischemia, necroza hepatocitară şi inflamaţia intrahepatică. Sursa principală de colagen o constituie celulele Ito sau lipocitele, care produc citochine fibrogene şi citochine proliferative. La injuria hepatică cronică, ulterior mai multor mecanisme patogenetice sunt activate celulele Ito, care cresc în număr, alterînd expresia genei pentru colagen, pierd vitamina A intracelulară şi dobîndesc capacităţi contractile, astfel celulele Ito activate sunt numite miofibroblaşti. Colagenul din spaţiile Disse dispus la polul sanguin al hepatocitelor determină pierderea microvililor favorizînd afuncţionalitatea hepatocitelor, alterînd transferul de albumină, factori de coagulare, lipoproteine de la hepatocit spre sînge.

Indiferent de agentul etiologic implicat, ciroza hepatică se dezvoltă prin 2 mecanisme: formarea excesivă a ţesutului conjunctiv şi regenerarea hepatică anormală.

*Decompensarea parenchimatoasă* (metabolică, insuficienţă heptocelulară) este rezultatul reducerii hepatocitelor, ulterior necrozei şi a diminuării funcţionalităţii hepatice, datorită vascularizaţiei insuficiente a nodulilor de regenerare şi datorită colagenizarii din spatiile Disse, care împiedică efectuarea schimburilor dintre hepatocit şi sinusoid.

Semnele vasculare (steluţele vasculare şi eritemul palmar) apar ulterior dereglărilor hormonale, unui raport estrogeni/testosteron crescut, prin hiperestrogenism.

Steluţele vasculare („păianjenii vasculari") reprezintă o arteriolă centrală, ce poate proemina pe suprafaţa pielii, de la care radiază ramuri vasculare fine, ce pot sîngera. Ea are un diametru de 2-5 mm şi se localizează pe umeri, gît, faţă, frunte, toracele superior, membre superioare; rareori, apar pe mucoasa nazală, bucală, faringe, iar numărul acestora se corelează cu agravarea insuficienţei hepatice. La compresia cu o lamă de sticlă, se poate obţine dispariţia ramurilor periferice cu păstrarea punctului central arteriolar, care apare pulsatil, deoarece sîngele circulă dinspre centru spre periferie. Compresia arteriolei centrale, cu un obiect ascuţit, duce la golirea de sînge a ramurilor periferice şi dispariţia acestora, permiţînd diferenţierea stelei vasculare arteriale de cea venoasă, care la compresia punctului central accentuează congestia ramurilor periferice.

*Decompensarea vasculară* (hipertensiunea portală) este determinata de obstacolul de la nivelul sinusoidelor, dar în asociere şi cu componenta postsinusoidală.

Sindromul hemoragipar apar din cauza deficitului de sinteză hepatică a facvtorilor de coagulare, asociat şi cu trombcitopenia indusă prin hipersplenism. Cel mai adesea sunt deficitari factorii coagulării II, VII, IX, X, adică cei dependenţi de vitaminaK.

**Morfopatologie**

Morfologic se cunosc 3 tipuri anatomice de cirozâ hepatică:

- macrondulară,
- micronodulară,
- mixtă.

*Ciroza macronodulară* este o cirozâ posthepatică (postviralâ, toxică, autoimună), ce se caracterizează prin septuri şi noduli de

dimensiuni variabile, cu un diametru mai mare de 3 mm, uneori ajungînd la cîţiva centimetri, iar regenerarea se evidenţiază prin celule mari, cu nucleu voluminos şi celule plate sau cu grosime variabilă. În macronoduli pot fi regăsiţi lobuli hepatici în limetele normei, iar un macronodul mai masiv poate sugera prezenţa neoformaţiunii. Splenomegalia din ciroza macronodulară este mai importantă decît în ciroza micronodulară.

*Ciroza micronodulară* se caracterizează prin septuri regulate şi dense, ce separă multiplii noduli de regenerare, de dimensiuni mici (2-3 mm), răspîndiţi la toţi lobulii. Ulterior steatozei, ficatul devine mic, micronodular şi dur, iar hepatocitele conţin „corpii Mallory", nespecifici pentru cirozã, fiind întîlniţi şi alte patologii: obezitate, diabet zaharat, boala Wilson.

*Ciroza mixtă* se caracterizează prin prezenţa leziunilor ambelor forme, atît macro-, cît şi micronodulară, iar fibroza se extinde din spaţiile porte.

*Microscopic* se evidenţiază dispariţia structurii lobulare, cu prezenţa nodulilor de regenerare în care nu mai sunt respectate raporturile cu vasele şi canaliculele bilare, şi sunt înconjuraţi de benzi fibroase.

**Manifestările clinice**

Debutul poate fi insidios, manifestările clinice fiind variabile în funcţie de stadiul evolutiv, de la stadiul compensat spre cel decompensat, de la forme asimptomatice spre manifestări clinice specifice: hepatomegalie, icter, hipertensiune portală, sindrom hemoragipar, ascită.

**În stadiul compensat**, majoritatea pacienţilor nu prezintă manifestări clinice şi doar foarte puţini pacienţi acuze fatigabilitate, diminuarea capacităţii de activitate, senzaţie de greutate în hipocondrul drept, flatulenţă.

**Stadiul subcompensat** este o etapă de trecere de la o fază asimptomatică la una clinic-paraclinic semnificativ evidentă.

**Stadiul de decompensare** se caracterizează prin decompensare prenchimatoasă (metabolică, insuficienţă heptocelulară) şi vasculară (hipertensiune portală)

- ***Decompensarea parenchimatoasă***
  - activitate diminuată, apatie, astenie;
  - defcit ponderal;
  - febră, refractară la antibiotice;
  - icterul (creşterea ambelor fracţii de bilirubină) este un semn tardiv, iar asocierea ascitei, denutriţiei indică o cirozã avansată;
  - eritemul palmar („palmele hepatice") se manifesta prin pete roşii, alternînd cu zone palide, mai ales la nivelul eminenţei tenare şi hipotenare, însă fără specificitate pentru ciroza hepatică.
  - feminizarea constă în ginecomastie, atrofie testiculară.
  - la adolescenţi reducerea pînă la dispariţie a părului axilar şi pubian apare la ambele sexe şi se datorează hiperestrogenismului. Ginecomastia, uneori unilaterală, poate fi dureroasă şi este un efect al dereglărilor hormonale sau, mai des, se datorează spironolactonei;
  - sindromul hemoragipar se manifesta prin gingivoragii, epistaxis, hemoragie digestivă, hematoame, echimoze, peteşii.
  - prezenţa şunturilor arteriovenoase şi dilataţia arteriolară.
- ***Decompensarea vasculară***
  - *splenomegalia;*
  - *circulaţia colaterală* este rezultatul anastomozelor porto-cave sau/şi cavo-cave, şi poate aparea şi în lipsa ascitei. Anastomozele porto-cave apar retroperitoneal, la nivelul peretelui abdominal, la nivel rectal şi esofagian. Radierea proeminentă a venelor dinspre ombilic atît în sus, cît şi în jos constituie *„capul meduzei".*
  - *circulaţia colaterală la nivelul flancurilor* este rezultatul anastomozelor cavo-cave şi apare doar în prezenţa ascitei (dispar după evacuarea ascitei ce suprimă compresia pe vena cava inferioară).
  - *varice ano-rectale şi esofagiene.*

**Examenul obiectiv**

La examinarea clinică poate fi evaluat subicter/icter, steluţe vasculare, eritem plamar şi/sau plantar, ginecomastie, alopecie. Examinarea abdomenului poate pune în evidenţă ascita, circulaţia colaterală („cap de meduză"), hepatomegalia, splenomegalia.

*Ascita* apare secundar hipertensiunii por-tale şi se poate complica uneori cu hernie ombilicală şi inghinală.

*Ficatul* are dimensiuni normale sau crescute, cu consistenţă crescută, suprafaţă neregulată şi margine ascuţită.

*Splenomegalia* este rezultatul distensiei mecanice şi corelează puţin cu gradul hiperten-siunii portale. Hipersplenismul fiind cauza citopeniei sanguine.

**Diagnosticul** de ciroză hepatică este dificil de stabilit, în ciroza hepatică compensată, şi vice-versa în faza de decompensare, cînd sunt prezente sindroame clinice evidente pentru ciroză, în corelaţie cu examinările paraclinice.

***Hemoleucograma*** denotă anemie, de obicei, normocitară, normocromă, cu normoblaşti, însă, rar, poate fi macrocitară, cu megaloblaşti, în deficitul de depozitare hepatică a acidului folic şi a vitaminei $B_{12}$.

Hiperplazia reticuloendotelială, leucopenie (2000-3000 leucocite/$mm^3$), anemie normocitară normoblastică, trombocitopenie, asociate cu hiperplazia măduvei osoase şi distrugerea lor la nivel periferic, afectînd una, două sau toate cele trei linii celulare (pancitopenie), în asociere cu splenomegalie argumentează hipersplenismul.

***Testele biochimice*** apreciază funcţia hepatică şi sunt variabile, în funcţie de evoluţia cirozei (vezi tabelul 2).

***Examenul ecografic*** este nevaloros în stabilirea diagnosticului, dar poate evidenţia ecogenitate hepatică crescută, prezenţa zonelor dense, reflective, distribuite neregulat, fără a preciza etiologia nodulilor de regenerare.

***Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară***, la fel, nu sunt utile în confirmarea diagnosticului de ciroză.

***Scintigrafia hepatică*** remarcă hipofixaţia radiotrasorilor.

***Puncţia hepatică, cu biopsie*** confirmă diagnosticul, însă este contraindicată în caz de ascită şi prezenţa dereglărilor de coagulare severe.

***Examenul histologic*** evidenţiază tipul leziunilor şi tranşează în esenţă diagnosticul.

***Examenul endoscopic superior*** constă în aprecierea hipertensiunii portale, prin evidenţierea varicelor esofagiene sau prin gastropatia portal hipertensivă.

**Investigaţii suplimentare** în diagnosticul cirozei sunt: testări virusologice, imunologice şi metabolice (pentru stabilirea etiologiei), ionograma serică, aprecieri hormonale, hematologice, reacţia Gregersen (pentru evidenţierea hemoragiilor oculte), etc.

**Diagnosticul diferenţial** al cirozei hepatice, iniţial, vizează sindroamele fiziopatologice prezente: hipertensiunea portală, sindromul hemoragipar, sindromul hepatosplenomegalic, sindromul icteric, edematos şi, ulterior, prevede diferenţierea cirozei hepatice de hepatitele cronice: virale, autoimună, medicamentoase, criptogenetice şi de fibroza congenitală a ficatului.

**Tabelul 2.**

*Indicii de laborator, în ciroza hepatică.*

| Indicele | Compensată | Subcompensată | Decompensată |
|---|---|---|---|
| *Proteina totală* | N | N sau puţin ↑ | ↓ |
| *Albumina serică* | N | ↓ | ↓ |
| *β-lipoproteine în ser* | N | ↑↑ | ↑↑↑ |
| *β-, γ-globuline* | N | ↑↑ | ↑↑↑ |
| *protrombina* | N | N sau puţin ↓ | ↓/↓↓ |
| *Bilirubina* | N | În funcţie de etiologia cirozei | |
| *Transaminazele serice* | N | În funcţie de activitatea cirozei | |
| *GGTP* | N | ↑↑ | ↑↑↑ |
| *Urobilinurie* | Minimă | Moderată | Pronunţată |
| *Proba cu timol, cu sublimat* | N | Pozitivă | Brusc pozitivă |

**Tratamentul**

***Regimul igieno-dietetic.*** Repausul se impune cirozelor decompensate şi complicaţiilor, iar copii cu ciroze compensate îşi pot desfăşura activitatea. Sunt evitate mesele abundente, respectîndu-se regulile generale de igienă alimentară. Alimentele restricţionate sunt: proteinele, în prezenţa semnelor de encefalopatie, lichidele şi sarea, pentru prevenirea sau tratamentul ascitei (vezi tab.3).

**Tabelul 3.**

*Alimentele permise şi interzise în cirozã.*

| PERMISE | INTERZISE |
|---|---|
| **Lactate** | |
| lapte dulce, iaurt, brânză de vaci | brînzeturi grase, sărate sau fermentate |
| **Carne** | |
| carne de vită sau pasăre fiartă | de porc, oaie, raţă, gîscă, carne afumată, sărată, conservată, mezeluri |
| **Peşte** | |
| peşte alb | peşte sărat, afumat, conservat sau prăjit |
| **Legume** | |
| zarzavaturi şi legume proaspete: morcovi, dovlecei, fasole verde (sub formă de pireuri) | boboase (fasole, mazăre, bob),legume tari: ridichi, varză, castraveţi, conopidă |
| **Fructe** | |
| fructe (fierte sau coapte, fără coji sau sîmburi) | |
| **Făinoase** | |
| piine albă (veche de o zi), orez, griş, paste | paste fierte insuficient |
| **Dulciuri** | |
| miere, zahăr, gem, prăjituri de casă | prăjiturile cu unt sau nuci, plăcinte cu grăsime, gogoşile |
| **Uleiuri** | |
| unt, uleiuri vegetale (floarea soarelui sau de măsline) | untură, slanină,sosuri grase, oleaginoase (nuci, alune, arahide, migdale) |
| **Băuturi** | |
| apă plată, sucuri de fructe sau legume | carbogazoase, cafea, alcoolice |
| **Diverse** | |
| ouă (fierte, eventual fără gălbenuş), budinci *condimente:* pătrunjel, mărar, leuştean, dafin, cimbru, ţelina, lamiie | ouă prăjite, gălbenuş de ou, prăjeli, tocături, sare (peste 5 g pe zi) condimente: piper, boia, hrean, ardei iute, muştar, oţet, ceapă crudă sau prajită, usturoi |

***Tratamentul medicamentos*** include *tratamentul etiopatogenetic* ce are ca obiective:

- stagnarea evoluţiei;
- menţinerea stării de compensare şi de inactivitate;
- prevenirea decompensării;
- prevenirea şi tratamentul complicaţiilor, prin terapia sindromală.

***Hipertensiunea portală*** este controlată prin administrarea antihipertensivelor (betablocanţi).

***Ascita*** prevede administrarea de diuretice.

**Verospiron® (Spironolactona)**

*Forma de livrare:*

- comprimate 25 mg;
- capsule 50mg.

*Doza:*

- 3 mg/kgc/zi, *per os*, în 1 prize.

**Furosemid**

*Forma de livrare:*

- comprimate 40mg;
- soluţie 40mg/2ml.

*Doza:*

- iniţial: 1-2 mg/kgc, *i/v, i/m,* 1 priză;
- apoi: 1-2 mg/kgc, *per os*, în 1-2 prize;
- Doza maximă: 6 mg/kgc/zi.

**Nou-născuţii (<28 de zile)**

- 0,5-1 mg/kgc, *i/v, i/m.*

***Pruritul*** poate fi redus prin administrare de antihistaminice sau acidul ursodeoxicolic (vezi „Colestaza").

***Encefalopatia hepatică*** prevede administrarea enterosorbenţilor.

**ENTEROSGEL** este un adsorbant intetinal şi detoxifiant selectiv pe bază de siliciu organic. După administrare crează o peliculă de gel (structură similară cu cea a mucoasei gastrice) pe tot tractul gastroitestinal (stomac, intestinul subţire şi intestinul gros), peliculă cu rol de protecţie şi de adsorbţie a toxinelor cu masa moleculară medie (100-1000 unitaţi atomice de masă sau g/mol).

*Forma de livrare:*

– tuburi cu pastă 225g.

*Doza:*

< 1 an: 5g/zi;

1 an – 7 ani: 15g/zi, *per os*, în 3 prize;

7 – 12 ani: 30g/zi, *per os*, în 3 prize;

>12 ani: 45g/zi, *per os*, în 3 prize.

*Durata tratamentului:*

– minimum 10-14 zile.

***Notă!*** Însă, doza şi perioada de administrare a ***Enterosgelului*** se poate dubla sau tripla.

***Insuficienţa hepatică*** este o indicaţie pentru transplantul hepatic.

**Profilaxia cirozei** se poate realiza prin vaccinarea generalizată împotriva hepatitei virale de tip B, prin tratarea corectă şi dispensarizarea raţională a bolnavilor cu hepatite cronice, dar şi prin diagnosticarea precoce a unor boli genetice potenţial cirogene (boala Wilson, fructozemia, galactozemia) sau prin tratamentul chirurgical precoce şi eficient al anomaliilor biliare congenitale.

**Pronosticul** cirozei hepatice este variabil. În formele cu etiologie cunoscută şi după aplicarea tratamentului etiopatogenic adecvat, boala poate evolua favorabil ca exemplu, ciroza hepatică din galactozemie, din boala Wilson, etc. În alte situaţii, evoluţia este lent progresivă spre insuficienţă hepatică, hipertensiune portală şi complicaţii majore, cu pronostic rezervat şi deces invariabil în 3 luni pînă la 3 ani de la apariţia complicaţiilor.

Cel mai utilizat scor pentru aprecierea pronosticului CH este scorul modificat Child-Pugh (vezi tabelul 4). Calculîndu-se suma punctelor se clasifică: clasa A (6-7 puncte: durata medie de supravieţuire este de 6-7ani), clasa B (8-11 puncte), clasa C (12 puncte, 2-3 luni).

**Tabelul 4.**

*Scorul de pronostic Child-Pugh modificat.*

| Manifestări | Scorul | | |
|---|---|---|---|
| | 1 punct | 2 puncte | 3 puncte |
| ***Ascită*** | Absentă | Moderată | Severă |
| ***Encefalopatie*** | Absentă | Stadiul I sau II | Stadiul III – comă |
| ***Albuminemie*** | >35 g/l | 28-35 g/l | <28 g/l |
| ***Bilirubinemie*** | <35 mcmol/l | 35-50 mcmol/l | >50 mcmol/l |
| ***Protrombină*** | >60% | 40-60% | <40% |
| ***Varice esofagiene*** | Pînă la 2 mm | 3-4 mm | > 5 mm |

# Glicogenozele

**Definiţie**

***Glicogenozele*** reprezintă un grup de maladii metabolice ereditare, determinate de deficitul ereditar al enzimelor implicate în sinteza şi degradarea glicogenului, cu depunerea acestuia în diverse ţesuturi.

***Glicogenoliza*** constituie eliberarea glucozei din glicogen.

***Glicogenogeneza*** reprezintă sinteza glucozei.

Incidenţa generală a glicogenozelor este de 1 caz la 20000 nou-născuţi.

**Glicogenoza tip I** *(boala von Gierke, glicogenoza hepatorenală, deficitul de glucoză-6-fosfatază)* se caracterizează prin deficitul de glucoză-6-fosfatază din ficat, rinichi şi intestin. Este cea mai frecventă glicogenoză, constituind 30% din totalitatea cazurilor, cu incidenţa de 1 caz la 50000-100000 nou-născuţi.

***Etiopatogeneza.*** Este o anomalie metabolică, cu transmitere autosomal-recesivă, determinată de deficitul glucoză-6-fosfatază. Gena ce codează glucoza-6-fosfataza se situează pe cromozomul 17q21 (identificate circa 100 mutaţii), iar gena ce codează proteina transportătoare (G6PT) se găseşte pe cromozomul 11q23 (identificate circa 70 mutaţii).

Deficitul glucoză-6-fosfatază pe de o parte favorizează reducerea glicogenolizei, iar pe de altă parte stopează glicogenogeneza. Astfel cantitatea de glucoză sintetizată este minimă, determinînd stare hipoglicemică severă, ce induce diminuarea secreţiei de insulină, ce este responsabilă de lipoliză, cetogeneză şi scăderea proteogenezei. Pe de altă parte glucoza pătrunsă liber în ficat favorizează acumularea de lactat, care asociat corpilor cetonici susţine tendinţa spre acidoză metabolică. Retardul staturoponderal este determinat de diminuarea proteogenezei, cu scăderea aportului energetic, iar hiperuricemia este favorizată de creşterea producţiei de acid uric, în asociere cu reducerea eliminării renale a acestuia. Glicogenoza tip I are 2 forme: Ia şi Ib, în funcţie de gena mutantă, dar fără diferenţe clinice majore.

***Manifestările clinice*** pot debuta neonatal, prin stare de somnolenţă, apatie şi convulsii, datorate hipoglicemiei şi acidozei. Însă poate debuta şi în primele luni de viaţă, în prezenţa unor infecţii intercurente, prin inapetenţă, vărsături, deshidratare, convulsii matinale, uneori asociate cu stare comatoasă, cianoză, colaps şi cetoacidoză, uneori epistaxis.

***Examenul fizic.*** Hipotonie musculară, cu retard staturoponderal şi obezitate facio-tronculară, cu facies *„în lună plină"*. Hepatomegalie importantă, uneori pînă la crista iliacă. Ficatul are o suprafaţă netedă şi consistenţă dură. Icterul, ascita şi splenomegalia sunt absente.

***Diagnosticul. Testele biochimice*** evidenţiază hipoglicemie, hiperlactacidemie, hiperlipidemie, hiperuricemie, creşterea transaminazelor serice, ureei, aldolazei.

***Examenul histologic*** remarcă conţinutul crescut al glicogenului intrahepatic, redînd ficatului aspect spumos.

***Proba Schwartz sau testul la galactoză*** prevede administrarea de galactoză în doză de 1g/kgc, intravenos, producîndu-se o creştere a lactacidemiei cu acidoză metabolică, fără creşterea glicemiei.

***Tratamentul*** constă în suprimarea crizelor de hipoglicemie şi acidoză prin administrarea soluţiei de glucoză şi soluţii bicarbonate intravenos, iar în timpul nopţii alimentare continuă prin sondă intragastrică şi asigurarea unui aport crescut de glucide.

***Complicaţiile*** tardive pot fi reprezentate de: hipertensiune arterială, gută, nefropatia uratică, sechele neurologice.

***Evoluţia*** maladiei este ondulatorie. În primul an de viaţă copii decedează ulterior hipoglicemiei, acidozei şi infecţiilor intercurente, după 1 an apare retardul staturoponderal şi succeptibilitate către

infecții, iar după vîrsta de 3-4 ani pronosticul se ameliorează semnificativ.

**Glicogenoza tip II** este o maladie ereditară caracterizată prin deficitul de alfa-1-4-glucozidază acidă și alfa-1-6-glucozidază acidă. Incidența glicogenoza tip II variază de la 1 caz la 14000 pînă la 30000, în funcție regiunea geografică și etnic.

***Etiopatogeneza.*** Este o anomalie metabolică, cu transmitere autosomal-recesivă, determinată de deficitul enzimei responsabile de hidroliza maltozei și de scindarea lanțurilor laterale din macromolecula de glicogen, realizînd producerea de glucoză liberă.

Glicogenoza tip II are 2 forme: tipul II-a *(boala Pompe, glicogenoza generalizată, glicogenoza infantilă cu evoluție fatală),* cu depozitarea glicogenului în toate țesuturile organismului, dar cu predelecție afectare cardiacă, hepatică, musculară și tipul II-b *(forma tardivă, juvenilă),* cu manifestări musculare și hepatice.

***Manifestările clinice*** pot evolua sub diverse forme:

*Forma infantilă* debutează între a II-a și a V-a lună de viață, remarcîndu-se prin hipotonie musculară avansată, în pofida unei mase musculare de volum normal și consistență crescută, în asociere cu hepatomegalie, cardiomegalie și macroglosie, iar complicația fatală este decesul în primul an de viață, prin insuficiență cardiacă.

*Forma copilului mic* se caracterizează prin debut mai tardiv și deces pînă la vîrsta de 20 ani.

*Forma adultului* se evidențiază prin evoluție benignă, sub aspectul unei miopatii, fără organomegalie.

***Diagnosticul*** prenatal poate fi stabilit prin amniocenteză, ce relevă vacuole pline cu glicogen, iar postnatal se apreciază nivelul seric crescut a tuturor enzimelor de origine musculară.

***Tratamentul*** este simptomatic.

**Glicogenoza tip III** *(boala Cori, boala Forbes, glicogenoza hepato-musculară. Limit-dextrinoza)* este o maladie ereditară, cu transmitere autosomal-recesivă caracterizată prin deficitul total sau parțial de amilo-1-6-glucozidazei sau a oligo-1,4-glucantransferazei sau a ambelor.

Se deosebesc 2 forme clinice: IIIa și IIIb. Forma IIIa afectează majoritatea pacienților și se caracterizează prin deficitul total al fermenului (activitatea sa e diminuată în ficat, țesut muscular, leucocite și fibroblaștii tegumentelor). Forma IIIb afectează circa 15% din pacienți și se caracterizează prin afectarea limitată doar la nivelul ficatului.

***Manifestările clinice*** sunt similare celor din tipul I, dar puțin mai atenuate, debutînd în primul trimestru de viață și niciodată neonatal. Forma IIIa se manifestă prin miopatie și cardiomiopatie.

***Examenul histologic*** al țesutului hepatic evidențiază aglomerarea glicogenului anormal, comparativ cu tipul I, unde glicogenul este în limitele normei.

***Diagnosticul diferențial*** cu glicogenoza tip I se face prin proba cu glucagon, care produce creșterea glicemiei în glicogenoza tip III, iar în tip I rămîne în limitele normei, în cazul administrării glucagonului la 2 ore după masă, iar la administrarea peste 10-12 ore de la masă, glicemia rămîne nemodificată în ambele forme.

***Tratamentul*** este similar din glicogenoza tip I.

*Evoluția* este benignă, cu ameliorare spontană după 4-5 ani de la debut, iar la pubertate obezitatea facio-tronculară și hepatomegalia dispar progresiv și retardul staturoponderal este recuperat.

**Glicogenoza tip IV** *(boala Andersen, amilopectinoza)* este o maladie ereditară rară, caracterizată prin deficitul enzimei amilo-1,4-1,6-transglucozilaza (enzima de ramificare).

***Etiopatogeneza.*** Este o maladie transmisă autosomal recesiv, ce determină acumularea cantităților normale sau reduse de glicogen anormal, cu lanțuri lungi și ramificații puține.

***Manifestările clinice*** debutează după vîrsta de 5-6 luni, cu retard staturoponderal și hepato- și splenomegalie, cu evoluție progresivă spre ciroză hepatică, ce induce distensia abdominală.

Ficatul are o suprafață neregulată, consistență dură și marginea inferioară

ascuţită, evidenţiind constituirea cirozei hepatice, asociată cu manifestări de hipertensiune portală: varice esofagiene, ascita, circulaţia colaterală în etajul abdominal superior.

***Diagnosticul.*** *Testele biochimice* sunt similare celor din ciroza hepatică.

***Examenul histologic*** al ţesutului hepatic remarcă aspectul de ciroză hepatică, iar *examenul histochimic* indică prezenţa glicogenului anormal.

***Tratamentul*** este simptomatic.

***Evoluţia*** este rapid progresivă, decesul survenind în primii 4 ani de viaţă, prin insuficienţă hepatică, hemoragie digestivă, insuficienţă cardiacă.

**Glicogenoza tip V** *(boala McArdle)* este o maladie ereditară, caracterizată prin deficitul fosforilazei musculare.

***Etiopatogeneza.*** Este o maladie transmisă autosomal recesiv, iar deficitul enzimatic secundar face imposibilă utilizarea glicogenului muscular, iar energia necesară activităţii musculare provine din utilizarea glucozei, fructozei, aminoacizilor şi a acizilor graşi.

***Manifestările clinice*** debutează după vîrsta de 10 ani, prin astenie şi dureri musculare la efort fizic minim.

***Diagnosticul.*** În 50% cazuri este prezentă mioglobinuria şi excreţia crescută de creatinină după efort fizic, însă specific este considerat lipsa creşterii lactatului după efort fizic.

***Tratamentul*** este simptomatic.

***Complicaţiile.*** La un efort fizic escesiv poate apărea insuficienţa renală, prin mioglobinurie.

***Evoluţia*** glicogenozei tip V, simptomatologic poate fi etapizată:

- prima decadă este favorabilă, cu toleranţă bună la efort fizic;
- pînă la 20 ani este prezentă oboseala;
- 20-40 ani apar durerile musculare şi mioglobinuria de efort;
- după 40 ani apare atrofia unor grupuri musculare.

**Glicogenoza tip VI** *(boala Hers)* este o maladie ereditară, caracterizată prin deficitul fosforilazei hepatice, cea musculară fiind în limitele normei.

***Manifestările clinice*** sunt similare glicogenozei tip I şi III, iar examenul histologic corespunde celui din glicogenoza tip I.

***Diagnosticul*** se stabileşte prin evaluarea activităţii enzimei în leucocite.

***Tratamentul*** este simptomatic.

***Evoluţia*** este favorabilă, apropiindu-se de cea din glicogenoza tip III.

**Glicogenoza tip VII** *(boala Tarui)* este o maladie ereditară, caracterizată prin deficitul fosfofructokinaza musculară.

***Etiopatogeneza.*** Este o maladie transmisă autosomal recesiv, iar deficitul enzimatic secundar face imposibilă utilizarea glicogenului muscular şi a glucozei de către muşchi.

***Manifestările clinice*** sunt similare glicogenozei tip V, cu astenie şi dureri musculare la efort fizic.

***Diagnosticul*** este stabilit prin evaluarea activităţii enzimei în eritrocite.

***Tratamentul*** este simptomatic.

**Glicogenoza tip VIII** *(boala Hug)* este o maladie ereditară, caracterizată prin deficitul funcţional al fosforilazei hepatice.

***Etiopatogeneza.*** Este o maladie transmisă autosomal recesiv, iar deficitul enzimatic funcţional induce depozitarea glicogenului în ficat şi creier, în special în celulele alfa cerebrale.

***Manifestările clinice*** debutează neonatal, prin hepatomegalie importantă şi manifestări neurodegenerative: deglutiţie dificilă, tremor, nistagmus, mişcări rotatorii ale globilor oculari, hipotonie şi ataxie.

***Tratamentul*** este simptomatic.

***Pronosticul*** este rezervat.

**Glicogenoza tip IX** este o maladie ereditară, caracterizată prin deficitul în fosforilazo-kinază hepatică.

***Etiopatogeneza.*** După modul de transmitere se disting 2 forme ale maladiei: *tipul IX-a* ce se transmite autosomal recesiv şi *tipul IX-b* cu transmitere recesivă-X-linkată, deficitul enzimatic în ambele forme determinînd stocarea glicogenului în ficat.

***Manifestările clinice*** sunt dominate de hepatomegalie, uneori pînă la crista iliacă, fără splenomegalie.

***Diagnosticul. Testele biochimice*** denotă prezența sindromului hepato-citolitic. *Examenul histologic* apreciază depunerea glicogenului intrahepatocitar.

***Tratamentul*** este simptomatic.

***Evoluția*** este favorabilă, cu regresia spontană a hepatomegaliei.

**Glicogenoza tip X** este o maladie ereditară, caracterizată prin deficitul funcțional al kinazei dependentă de 3'-5' AMPc.

***Etiopatogeneza.*** Este o maladie transmisă autosomal recesiv, iar deficitul enzimatic funcțional induce depozitarea glicogenului în ficat și mușchi.

***Manifestările clinice*** se evidențiază prin hepatomegalie marcată, care în timp se asociază cu astenie și dureri musculare, deși este păstrată capacitatea de efort a pacienților.

***Examenul histologic*** al țesutului hepatic apreciază depunerea glicogenului intrahepatocitar.

***Tratamentul*** este simptomatic.

# Boala Wilson

**Definiţie**

***Boala Wilson*** (degenerescenţa hepato-lenticulară) este o afecţiune genetică caracterizată prin dereglarea metabolismului cuprului.

**Epidemiologie**

Wilson, 1912 a descris-o primar ca o patologie familială care asociaza simptome neurologice si ciroză hepatica. Incidenţa este de 10-30 milioane de cazuri, fiind mai frecventă în ariile cu consangvinitate. Este mai frecventă la genul femenin (4/1), la copii şi adolescenţi, cu vîrf al incidenţei între 8 şi 20 de ani, deşi au fost raportate cazuri şi la copii mai mici de 3 ani.

**Etiologie**

Boala Wilson este o afecţiune autosomal-recesivă, cauzată de o mutaţie/deleţie la nivelul genei ATP7b de pe braţul lung al cromozomului 13 (q14-21), ce codifică o proteină transportoare transmembranară, o ATP-ază, care realizează atît transferul cuprului în ceruloplasmină, cît şi excreţia biliară a acestuia.

Sunt raportate circa 80 de mutaţii la nivelul acestei gene, iar pacienţii din aceeiaşi familie au aceleaşi mutaţii. Mutaţiile masive ce induc distrucţia totală a genei, dezvoltă forme clinice severe, cu debut precoce a, la copii cu vîrsta pînă la3 ani. Maladia apare în cazul homozigoţilor (cca 1%), heterozigoţii pot prezenta valori diminuate ale ceruloplasminei serice, dar nu dezvoltă boala şi nu necesită tratament.

**Metabolismul cuprului**

In normă cantitatea de cupru din organismul unui adult sănătos este de 50-150mg; se absoarbe în proporţie de 40-60% la nivelul tubului digestiv, procesul fiind redus de pH-ul alcalin sau oligoelemente (ex: zinc). Transportul sangvin se realizează în mai multe forme: în hematii (50% - legat de superoxid dismutaza) şi în plasmă (90% legat de ceruloplasmine şi 10% de albumine sau aminoacizi). Cuprul sangvin ajunge la nivel hepatic, ulterior fiind excretat prin bilă (cea mai mare parte) şi urinar.

**Patogeneza**

Boala Wilson este determinată de depozitarea patologică a cuprului în organism, în special ficat, creier, rinichi şi cornee. În normă cuprul este filtrat de ficat şi eliminat prin tractul digestiv, însă în boala Wilson cuprul este eliminat datorită mutaţiei. Cînd capacitatea de stocare a cuprului în ficat este depaşită apare necroza hepatică, iar cuprul este eliberat în singe dispersîndu-se în organele receptive: creierul, rinichii şi cornea. Proteina ATP7B favorizează transportul cuprului în ficat unde este încorporat în ceruloplasmină, circa 95% din cuprul seric este legat de ceruloplasmină. În boala Wilson nivelul de ceruloplasmină serică este diminuat, nu prin afectarea sintezei apocaruloplasminei de către cupru, dar pentru că viaţa apoceruloplasminei scade de la 4-5 zile la 4-5 ore în lipsa cuprului.

**Morfopatologie**

Depozitarea cuprului iniţiază din perioada neonatală şi se divizează în 4 etape, în funcţie de modificările hepatice. Pînă la vîrsta de 20 ani acumularea cuprului hepatocitar este progresivă, distribuindu-se difuz în citoplasma hepatocitară, dar fără leziuni marcate, fiind evidenţiată doar o steatoză moderată. In etapa a 2-a are loc redistribuirea cuprului în lipozomi, cu distrugerea hepatocitelor, steatoză şi corpy Mallory. Ulterior în faza a 3-a cuprul este eliberat extrahepatocitar, stocîndu-se în organele receptive (cornee, SNC, rinichi). În etapa finală, ciroza este stabilită, cu fibroză uşoară şi infiltrat inflamator minim. Leziunile

neurologice afectează cu predilecție nuclei lenticulari, dar și alte structure cerebrale, ca: nucleul caudat, pallidum, putamen. Decesul se poate produce din cauza depunerilor de cupru de la nivelul SNC, provocînd necroza neuronilor cupru cavitație, eventual precedată de apariția celulelor Opalschi și Altzheimer tip II, nespecifice bolii Wilson.

Leziunile oculare se caracterizează prin prezența inelului Kayser-Fleischer, de culoare brună sau verzuie, determinat de stocarea cuprului în membrana Descement, la pereferia fetei posterioare a corneei. Injuria renală se evidențiază prin afectarea tubilor contorți proximali, ca rezultat a modificărilor grăsoase și depozitarea cuprului.

La microscopul electronic se determină steatoza, depozite de glicogen, lărgirea celulelor Kupfer și balonizarea hepatocitelor, anomalii mitocondriale, ca: vacuole mari, ce conținut granular.

**Manifestările clinice** se caracterizează prin afectare variată, în funcție de vîrsta pacientului și de localizarea depozitelor de cupru, dar cu tendința de-a respecta un pattern familial. Primele simptome (50%) apar la adolescență, doar la 1% dintre bolnavi maladia debutează după 50 ani. Tabloul clinic se descrie ca o triadă de manifestări clinice majore: hepatice, neuropsihice, oculare.

***Manifestările hepatice*** sunt nespecifice și inițiază clinica bolii Wilson, apare hepatomegalia (ficat mărit), splenomegalia (splina mai mare de 12 cm), icter, steluțe vasculare, ascită și alte complicații ale cirozei. Hepatita acută fulminantă cu anemie hemolitică reprezintă o altă modalitate de debut al bolii. Se semnalează icter progresiv, ascită, insuficiență hepatică și renală.

***Manifestările neuropsihice*** (debut mai frecvent după 20 ani) constau în mișcări coreiforme, sindrom Parkinson, pierderea coordonării mișcărilor fine, spasticitate, mișcări involuntare (coree, tremor), dizartrie, disfagie. Pot apărea modificări psihice, manifestate prin neadaptare la colectivitate, deteriorarea capacității intelectuale. Mai rar: anxietate, scăderea memoriei sau chiar manifestări de tip schizofrenic.

***Manifestările oculare:*** prezența inelului Kayser-Fleischer, pe marginea irisului este comun în boala Wilson , mai ales atunci cînd sunt prezente simptome neurologice. Culoarea inelului variază, de la galben-auriu, pînă la maroniu și inițial este vizibil mai ales la polii superior și inferior ai irisului. Alte manifestări sunt cataracta, vizibilă numai la lampa cu fantă, strabism exotropic, neurită optică, cecitate nocturnă.



Fig. 1. Inelul Kayser – Fleischer.

*Alte manifestări asociate triadei sunt:*

***Manifestările osoase***: osteoporoză, osteomalacie, condrocalcinoză, osteoartrită, osteofite, hiperlaxitatea articulațiilor.

***Manifestările renale*** se pot manifesta prin proteinurie, acidoză tubulară, galactozurie, fosfaturie sau hipercalciurie cu formare de litiază urinară.

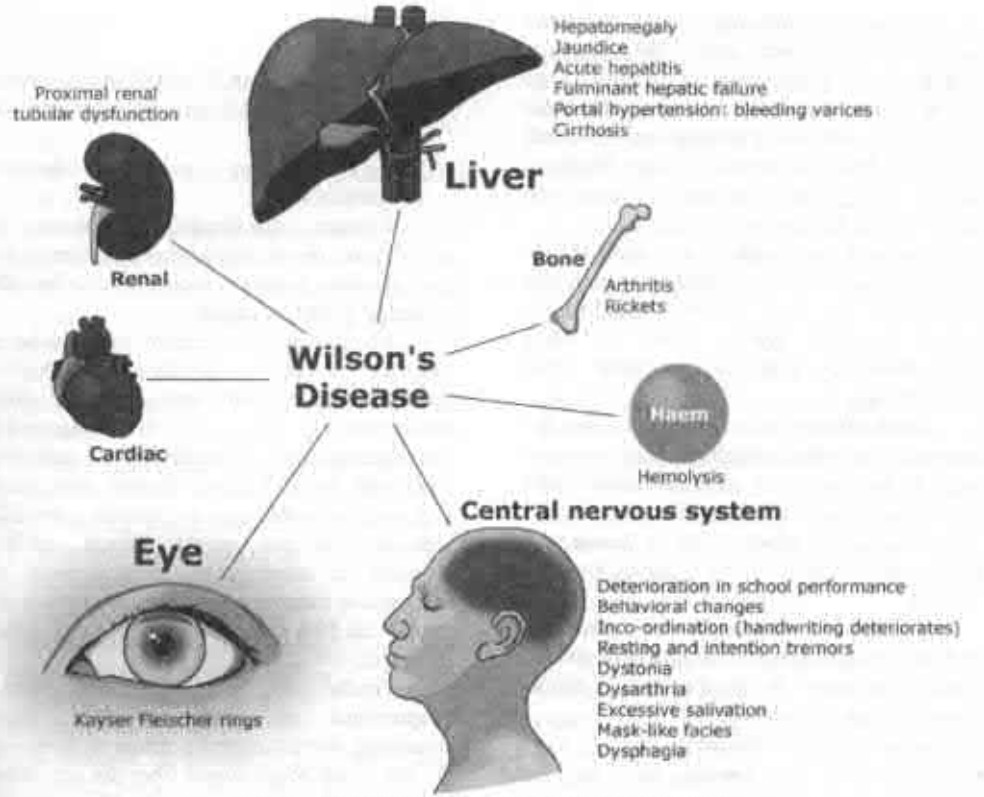



**fig. 2.** *Afectarea multiorganică în boala Wilson.*

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** denotă anemie hemolitică.

***Analiza sumarul de urină.*** Nivelul cuprului urinar este crescut >100mcg/24 ore (normal 10-80mcg/24 ore), comparativ cu cel seric.

Hipercalciurie şi sindrom Fanconi secundar cu acidoză tubulară şi/sau aminoacidurie în afectarea renală.

***Testele biochimice.*** Nivelul seric al cuprului (norma 80-168 mcg/dL) şi al ceruloplasminei (norma 20-60 mcg/dL) este scăzut < 20mg/dL. Circa 5% din pacienţi pot prezenta o concentraţie serică de ceruloplasmină peste 20 mg/dl, asociată cu nivelul crescut al cuprului hepatic în alte boli hepatice (în special în ciroza biliara primitivă). In aceste cazuri, se poate face un test de diagnostic, administrîndu-se oral 1 g de D-penicilamina la pacienţii cu boala Wilson, excreţia de cupru fiind de 1 200 – 2 000 mg/zi.

În insuficienţa hepatică fulminantă se înregistrează o scădere marcată a fosfatazei alcaline şi creşterea bilirubinei totale, astfel raportul FA/bilirubină totală este mai mic de 2, caracteristic pentru boala Wilson, spre deosebire de orice altă cauză de insuficienţă hepatică fulminantă, în care acest raport e mai mare de 4.

***Tomografia computerizată craniană*** arată atrofie cerebrală şi hipoatenuarea putamenului.

***Rezonanţa magnetică nucleară a creierului*** arată acumularea cuprului în talamus, nucleii dinţaţi şi materia cerebeloasă albă, asociată de atrofie corticală, lărgirea ventriculilor.

***Echografia transcraniană*** este mai sensibilă decît RMN-ul şi evidenţiază hiperecogenitatea nucleilor lenticulari la pacienţii asimptomatici.

***Examenul histologic al ţesutului hepatic*** denotă stocaj difuz de cupru în citoplasma hepatocitară, macro şi microsteatoza, nuclei glicogenati, inflamaţie periportală, infiltrat mononuclear, necroză lobulară, fibroză în punte şi corpi Mallory. Tardiv se instalează ciroza cu noduli de regenerare de dimensiuni diferite.

***Dozarea cantitativă a cuprului*** pe fragmentul de ţesut hepatic prelevat reprezintă „standardul de aur" pentru diagnosticul pozitiv al bolii Wilson chiar în stadii presimptomatice, ţesut hepatic uscat fiind peste 250µg/g.

Incapacitatea de încorporare a cuprului radioactiv în ceruloplasmină este un test esenţial în stabilirea diagnosticului bolii Wilson, însă cu accesibilitate limitată.

***Examenul oftalmologic la lampa cu fantă*** evidenţiază cataracta şi inelul Kayser-Fleisher.

***Examenul histologic al ţesutului cerebral*** remarcă degenerare cavitară, glioza, depozite de cupru în ganglia bazală, celule Opalski, pierderi neuronale.

**Caz suspect** de boala Wilson poate fi:

- orice copil, simptomatic sau nu, cu hepatomegalie, niveluri crescute ale aminotransferazelor sau ficat gras.
- toţi pacienţii care se prezintă cu boală hepatică cronică de etiologie necunoscută.

**Regimul alimentar** presupune limitarea aportului de cupru sub 1mg/zi şi evitarea medicamentelor cu efect potenţial hepatotoxic. Alimentele ce trebuiesc excluse sunt: scoicile, ficatul, ciupercile, brocoli, ciocolata si nucile este necesara demineralizarea apei. Este necesara suplimentarea vitaminei A.

**Tratamentul medicamentos** este fundamentat pe agenţii chelatori de cupru, ce cresc excreţia cuprului. Tratamentul este iniţiat din momentul diagnosticării pacientului, chiar dacă acesta este asimptomatic şi se menţine pentru toată viaţa, în doze variabile, în funcţie de necesităţile pacientului.

**Penicilamina**

*Doza:*

- 0,5 g/zi, per os, cu 30 min înainte de mese şi înainte de culcare, în asociere cu vitamina B6:
- 25mg/zi, pentru evitarea efectului antipiridoxinic.

Ulterior manifestările neurologice se ameliorează pe parcursul cîtorva săptămîni, pe cînd afectarea hepatică necesită cîteva luni de tratament pentru restabilire.

Efectele adverse minore sunt pierderea gustului, rash, artralgii, dereglări gastrointestinale, iar cele severe sunt leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie, sindromul nefrotic, sindromul Good Pasture, lupusul eritematos sistemic, miastenia gravis, anemia aplastică. Reacţiile adverse severe impun oprirea imediată a administrării penicilaminei şi schimbarea tratamentului cu un alt chelator de cupru, cca 30% dintre pacienţi dezvoltă astfel de reacţii.

Gradul de recuperare este direct proporţional cu gradul afectării; după tratament, nivelul cuprului urinar ar trebui sa fie sub 1 mg/zi, iar cuprul liber din ser, la un pacient tratat adecvat, este sub 13 mg/dl. La remiterea completă a simptomatologiei, la pacienţii cu boală reziduală minimă şi la care nu există disfuncţie hepatică, doza de penicilamina se poate reduce la 2/3 din doza uzuală, dar nu se întrerupe.

Întreruperea bruscă a tratamentului poate precipita instalarea insuficienţei hepatice fulminante; iar la unii pacienţi, cu simptome neurologice, iniţierea tratamentului cu penicilamina (primele 7-10 zile) poate provoca o exacerbare reversibilă, temporara a simptomatologiei. In acest caz, se poate încerca reintroducerea penicilaminei în doze mici, crescute gradat, eventual asociate cu doze mici de prednisolon, în primele 2 săptămîni.

**Trientina**

*Indicații:*

- intoleranță la penicilamină;
- manifestări hepatice de debut.

*Doza:*

- 250-500mg/zi, *per os*, în 2-4 prize, înainte de masă.

*Precauții:* admnistrarea suplimentelor de fier îi scad efectul terapeutic.

*Efectele adverse*: hipersensibilitate la preparat, anemia sideroblastică, cistinurie, ciroza biliară.

**Dimercaprolul**

*Indicații:*

- intoleranță la penicilamină, trientină;

*Doza:*

- 3-5 mg/kg, *i/m*, 5 ori pe săptămînă, timp de 4 săptămîni, cu o pauză de cca 2 săptămîni între cure (cca 6 cure).

**Sărurile de zinc**

*Doza:*

- 150-300 mg/zi.

*Precauții:*

- se folosesc ca terapie de întreținere, după administrarea de chelatori (nu se administrează concomitent).

Raspunsul la tratament este monitorizat prin aprecierea funcției hepatice (ALT, AST, FA, bilirubina, albumina) și evaluări repetate neurologice, oftalmologice cu lampa cu fantă.

**Transplantul hepatic** este indicat în două situații: hepatita acută fulminantă asociată cu hemoliză și ciroza hepatică decompensată, ce nu răspunde la agenții chelatori, dar constituie și o alternativă viabilă în cazul progresiunii afectării neurologice sub tratament.

**Profilaxia**. Se realizează prin sfatul genetic și prin profilaxia secundară la homo- și heterozigoți, în faza asimptomatică, prin tratament cu chelatori. La membrii familiilor pacienților cu vârsta de peste 3 ani, se recomandă obligatoriu examenul fizic, oftalmologic și monitorizarea funcției hepatice, dar și dozarea ceruloplasminei serice.

**Pronosticul** este relativ bun. Pentru indicarea unui tratament opurtun, și anume pentru transplantul hepatic a fost propus indicele de pronostic (tabelul 1). Astfel, pacienții un scor mai mic de 7 au indicații pentru transplant hepatic, iar cei cu un scor de mai mare de 7-8 decedează pe parcursul a 2 luni. Pronosticul post-transplant hepatic este relativ bun, cu o rată de supraviețuire de 72%.

**Tabelul 1.**

*Indicele de pronostic, în ciroza hepatică.*

| CRITERIU | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Bilirubina serică (nivel de referință 3-20 mmol/L)** | <100 | 100-150 | 151-200 | 201-300 | >300 |
| **ASAT (nivel de referință 7- 40 IU/L)** | <100 | 100-150 | 151-200 | 201-300 | >300 |
| **Timpul protrombinei (secunde)** | <4 | 4-8 | 9-12 | 13-20 | >30 |

# Hemocromatoza primară

**Definiţie**

***Hemocromatoza primară*** este o tezaurismoză ferică sistemică ce se caracterizează prin stocarea de fier în organele parenchimatoase.

**Clasificarea hemocromatozelor**

I. **Hemocromatoze primare, cu 4 subtipuri (1, 2, 3, 4)**
II. **Hemocromatoze secundare**
- anemii cronice (talasemia, siclemia, sindroame mielodisplazice, alte anemii hemolitice rare)
- transfuzii de sînge multiple
- administrare de cantităţi mari de fier pe perioade lungi de timp

III. **Neclasificate, sindroame definite prin supraincarcare cu fier**
- supraîncărcare cu fier la africanii Bantu
- supraîncărcare cu fier în aceruloplasminemie

**Hemocromatoza tip 1**

**Scurt istoric**

Termenul de hemocromatoză a fost introdus de Recklinghausen, în 1889, deşi nu a fost unanim acceptat pînă nu a fost utilizat de Sheldon, în 1935, ca titlu în monografia sa. Ulterior, Simon, în 1975, a argumentat natura genetică a bolii, prin asocierea dintre haplotipurile speciale HLA şi hemocromatoză.

**Epidemiologie**

Hemocromatoza tip 1 este cea mai frecventă maladie metabolică genetică printre populaţia caucaziană. Prevalenţa homozigoţilor C282Y este aproximativ 0,5% în Europa centrală şi în populaţia caucaziană din America de Nord; prevalenţa heterozigoţilor C282Y şi H63D se apropie de 40% în aceste populaţii.

**Etiopatogeneza**

Pacienţii cu mutaţie homozigotă C282Y pot absorbi pînă la 20% (fiziologic 10%) din ingestia de fier, deci aproximativ 2-4 mg/zi (fiziologic 1-2 mg). Astfel, în stadiul final de hemocromatoză depozitele totale de fier la aceşti pacienţi sunt de cca 20-30 g.

***Tipul 1*** este o formă de supraîncarcare cu fier datorat unei disfuncţii metabolice transmisă genetic autozomal recesiv: mutatia homozigota C282Y a genei HFE de pe cromozomul 6, ce conduce la o absorţie intestinală crescută, inadecvată de fier care produce supraîncărcare cu fier şi distrugeri la nivelul diferitelor organe.

***Tipurile 2a si 2b*** ale hemocromatozei genetice sunt forme juvenile ale supraîncarcarii cu fier care conduc la un prognostic sever inainte de 30 de ani, cu hipogonadism si cardiomiopatie. Mutatiile corespunzatoare sunt localizate pe genele pentru haemojuvelin si, respectiv, hepcidin (Roetto 1999).

***Tipul 3*** a fost descris in principal in familiile italiene si se refera la o mutatie la nivelul genei receptorului 2 al transferinei (Girelli 2002). Consecintele clinice ale tipului 3 de hemocromatoza sunt similare cu tipul 1. Tipurile 2 si 3 au trasaturi autozomal recesive.

***Tipul 4*** Mutaţiile de hemocromatoză, autozomal dominant, sunt localizate pe gene ce codifică transportorul bazolateral pentru fier, feroportina 1 (Njajou 2001). În contrast cu alte tipuri, la tipul 4 fierul este acumulat în principal în macrofage; valorile feritinei sunt marcat crescute deşi saturaţia transferinei este doar uşor crescută.

**Tabelul 1.**

*Hemacromatozele genetice.*

| Tipuri | Gena defectă pe | Gena afectată | Transmiterea ereditară | Prevalenţa crescută |
|---|---|---|---|---|
| **tip 2a** | cromozomul 1 | haemojuveline | autozomal recesivă | forma juvenilă |
| **tip 2b** | cromozomul 19 | hepcidin | autozomal recesivă | forma juvenilă |
| **tip 3** | cromozomul 7 | receptorul 2 pentru transferină | autozomal recesivă | Italia |
| **tip 4** | cromozomul 2 | feroportina 1 | autozomaldominanta | Italia |
| **neonatala** | necunoscut | necunoscută | necunoscută | foarte rară |
| **altele** | necunoscut | necunoscută | necunoscută | origine noncaucaziană |

Depozitarea fierului în ficat se corelează cu vîrsta, hepatotoxicitatea depinde de durata expunerii şi concentraţia fierului în ficat. Această hepatotoxicitate a fierului se face direct asupra sintezei de colagen, cu afectarea microsomilor, ducînd la moartea celulei sau, prin afectarea peroxidării lipidelor din membrana lisosomală, cu fragilizarea ei şi moartea celulei. Acumularea fierului în ficat se face progresiv, începînd cu zona periportală, evidenţiindu-se microscopic cu coloraţia Pearls. Ulterior apare fibroza şi mai tîrziu ciroza. Manifestările cutanate se datorează excesului de melanină şi nu depozitării fierului în tegumente.

**Manifestările clinice** sunt variabile şi depind de factori non-genetici, precum ingestia de fier din dietă şi pierderile de singe, deşi în majritatea cazurilor sunt caracterizate de *triada clasică:*

***Manifestările hepatice*** apar timpuriu, în special hepatomegalia, care apare din faza asimptomatică. În stadiile terminale, se dezvoltă ciroza cu splenomegalie, icter şi ascită.

***Manifestările endocrinologice.*** Diabetul zaharat apare la 50-60% din cazuri, fiind rezultatul toxicităţii fierului pe celulele beta-insulare, iar 2/3 din pacienţi sunt insulinodependenţi. Alte manifestări sunt insuficienţa gonadică, amenoree.

***Manifestările cutanate.*** Pigmentarea tegumentelor apare tardiv şi implică mai ales zonele expuse. Se datorează excesului de melanină şi nu depozitării fierului în tegumente.

*Alte manifestări asociate* triadei sunt:

***Manifestările cardiace:*** insuficienţă cardiacă congestivă, ca expresie a cardiomiopatiei dilatative.

***Manifestările articulare:*** artropatia simetrică, de obicei metacarpofalangiană, interfalangiană proximală, afectînd coloana şi genunchii.

### Screening-ul hemocromatozei

- *Screening-ul în populaţia generală nu este recomandat*
- *Screening-ul familial* – testele genetice pot evidenţia, între rudele unui pacient cu hemocromatoză, indivizii hetero-, sau homozigoţi pentru mutaţia C282Y; heterozigoţii nu necesită urmărire clinică; homozigoţii C282Y/ C282Y trebuiesc evaluaţi şi trataţi dacă feritina serică >300ng/ml - pentru barbaţi şi >200ng/ml – pentru femei.
- *Grupul de risc:*
  - diabet zaharat nou diagnosticat;
  - boala cronică hepatică neprecizată;
  - creşteri ale fierului, saturaţiei transferinei sau feritinei serice;
  - cardiomiopatie de etiologie neprecizată;
  - artropatie de etiologie neprecizată.

### Diagnosticul

***Testele de laborator***

- creşterea fierului seric;
- creşterea coeficientului de saturaţie a transferinei peste 45%;
- creşterea feritinei serice peste 200ng/ml la bărbat şi peste 250ng/ml la femei;

***Tomografia computerizată, tomografia asociată cu rezonanța magnetică și biomagnetometria*** pot evidenția excesul de fier din țesuturi.

***Biopsia hepatica și determinarea concentrației fierului din ficat.***

**Tratamentul**

***Regimul igieno-dietetic*** prevede evitarea alimentelor cu conținut crescut de fier și a alimentelor cu supliment de fier; **deși** o dietă strictă fără fier este dificil de respectat și nici nu este recomandată.

***Flebotomia***. O singură flebotomie de 500ml sînge (la adulți) este la fel de eficientă ca o dietă strictă cu restricție de fier timp de 1 an.

- *Hemocromatoza genetică simptomatică* are ca scop – depleția completă de fier în 12-24 luni, prin 1-2 flebotomii de 500 ml/săptămînal pînă cînd feritina serică ajunge la nivelul de 20-50 ng/ml. Ulterior pentru menținerea feritinei între 20-50 ng/ml și pentru prevenirea reacumularii de fier sunt recomandate 4-8 flebotomii/anual.
- *Tratamentul la homozigoții C828Y asimptomatici, în vîrstă < 18 ani*, trebuie inițiat la valori ale feritinei > 200 ng/ml.

**Pronosticul** bolii este favorabil în caz de diagnostic și tratament precoce și devine rezervat în stadiul de cirozã hepatică.

# PANCREASUL
## Particularităţi anatomofiziologice

Pancreasul este un organ glandular situat retroperitoneal, dispus orizontal, la nivelul primelor doua vertebre lombare şi fixat la peretele abdominal posterior, la dreapta prin fascia Treitz, iar la stînga prin fascia Toldt.

La nou-născut greutatea pancreasului variază între 2-3,6g, lungimea 4-6cm, lăţimea 1-2cm; la 2-2,5 ani greutatea este de 20g, iar la 10-12 ani pînă la 30g. Pancreasul este constituit din 4 porţiuni (vezi figura 1):

- capul (regiunea cefalică),
- istmul,
- corpul,
- coada.

Capul este plasat şi fixat în potcoava duodenală, iar coada este mobilă şi susţinută de ligamentul pancreatico-splenic, ajungînd la pedicului splenic. Pancreasul are doua canale excretoare:

- *canalul Wirsung* (principal) străbate organul de la coadă la cap şi se deschide la nivelul porţiunii a doua a duodemului, la ampula lui Vater, unde se uneşte cu coledocul;
- *canalul Santorini* (accesoriu), care porneşte din canalul Wirsung la nivelul corpului şi se deschide în duoden, deasupra ampulei Vater.

Pancresul este vascularizat de unele ramuri ale trunchiului celiac şi ale arterei mezenterice superioare, iar corpul şi coada sunt vascularizate suplimentar şi de ramuri de la nivelul arterei splenice. Partea venoasă drenează sîngele în vena mezenterică superioară, vena splenică şi vena portă. Limfa este drenată către ganglionii splenici, pancreatico-splenici, ganglionii hilului hepatic, mezocolici şi mezentirici.

Inervaţia pancreasului este asigurată de nervul vag, al sistemului nervos parasimpatic şi nervii splahnici, ai sistemului nervos simpatic.

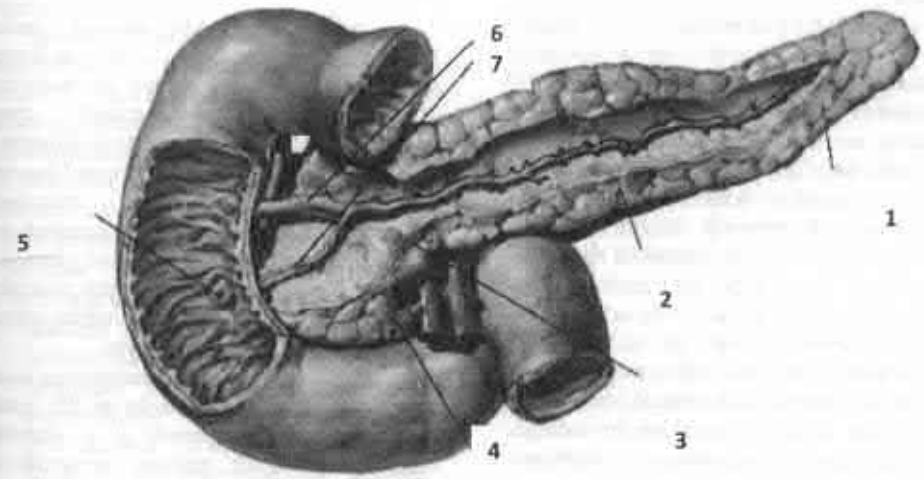



**fig. 1.** *Structura anatomică a pancreasului.* 1-coada pancreasului; 2-corpul pancreasului; 3-istmul pancreatic; 4-capul pancreasului; 5- ampula Vater; 6- canalul Santorini; 7- canalul Wirsung.

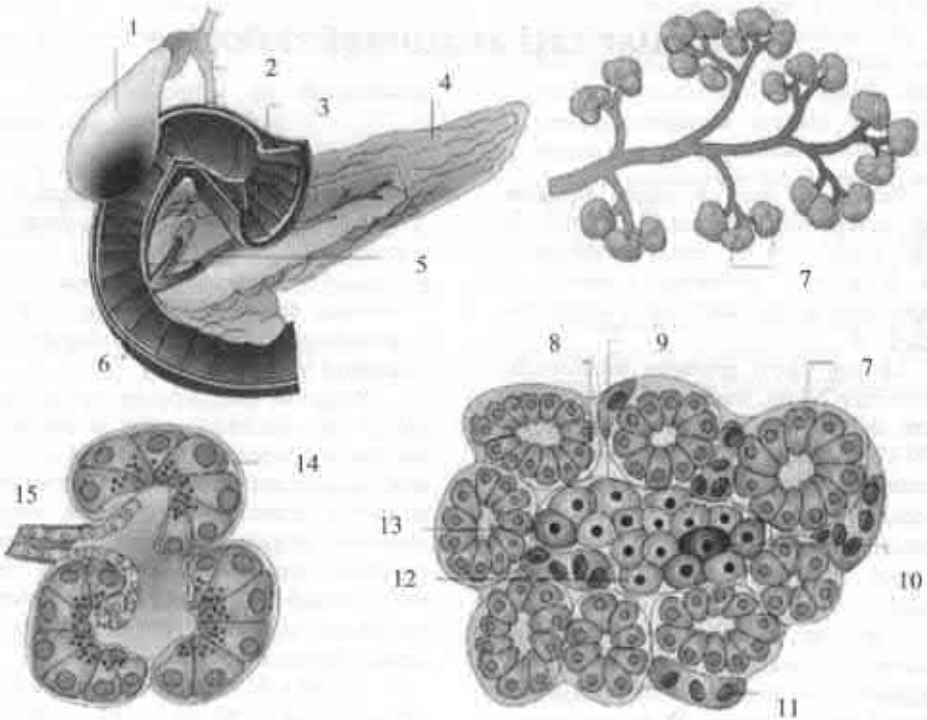



**fig. 2.** *Structura macro- şi microscopică a pancreasului.* 1-vezicula biliară; 2-ductul biliar comun; 3-pilorul; 4-pancreasul; 5-canalul Wirsung; 6-duodenul; 7-acinus; 8-celule D; 9-insula Langherhans; 10-celule PP; 11-eritrocite; 12-celule B; 13- celule A; 14-celule acinoase; 15-celule tubulare.

*Histologic*, pancreasul este o glandă anexă a tractului digestiv, cu o structură tubuloacinoasă, exprimată prin funcţie endo- şi exocrină. Partea exocrină este constituită din acini secretori de tip seros, de formă piramidală, localizaţi sub formă de ciorchine, legate de canalele exterioare. Pancreasul exocrin secretă fermenţi digestivi foarte activi, secreţia cărora este ritmată de ingerarea alimentelor, influenţată de cantitatea şi componenţa acestora, şi reglată de un mecanism neuro-humoral. Pe de o parte, secreţia pancreatică este influenţată pe cale sanguină de secretina duodenală, iar pe de alta, scoarţa cerebrală intervine în secreţia pancreatică prin interconexiunile nervoase viscero-corticale şi cortico-viscerale.

***Funcţia endocrină.*** Insulele Langherhans reprezintă 1-2% din ţesutul pancreatic. Există celule B, celule A, celule D şi celule F.

- **celule B** secretă insulina, unicul hormon hipoglicemiant, creşte utilizarea periferică a glucozei; scade glicogenoliza; scade gluconeogeneza hepatică; creşte depozitele musculare şi hepatice de glicogen.
- **celulele A** secretă glucagonul (nivelul seric: 30-150pg/mL), ce stimulează glicogenoliza şi gluconeogeneza hepatică, are efect lipolitic prin activarea lipazei glucagon-sensibile din adipocit şi stimulează proteoliza hepatică prin gluconeogeneză şi inhibă sinteza proteică, avînd efect antianabolic.
- **celulele D** secretă somatostatina, scade secreţia de insulină, glucagon şi PP. Scade motilitatea gastroduodenală şi a veziculei biliare. ce asigură reglarea paracrină de eliberare a insulinei şi glucagonului.
- **celulele F** pancreatice secretă polipeptidul pancreatic (PP), inhiba secreţia exocrină pancreatică şi de a încetini absorbţia produşilor de digestie.

***Funcţia exocrină.*** *Sucul pancreatic* este un lichid incolor, cu reacţie alcalină (pH 8-8,4), densitate de 1007-1012, conţinînd 98,6% apă şi 1,5% reziduu uscat format din substanţe anorganice (cationi – Na\K+, $Ca^{2+}$ şi anioni $HCO_3^-$, $Cl^-$, $PO_4^-$ etc.) şi substanţe organice. Secreţia pancreatică variază cu vîrsta, la nou-născut volumul mediu este de 450 ml/suc pancreatic/zi, pe cînd copilul mare, ca şi adultul secretă 1500-4000 ml/suc pancreatic/zi, cu un debit de 4,5-5 ml/minut. Concentraţia cationilor este constantă indiferent de rata de secreţie pancreatică, pe cînd concentraţia de anioni variază în raport cu debitul secretor, cu cît acesta creşte cu atît se măreşte concentraţia $HCO_3^-$ şi scade concentraţia $Cl^-$, astfel încît suma lor oricum rămîne constantă.

***Secreţia hidroelectrolitică*** este produsă de celulele epiteliale ale canaliculelor şi ducturilor ce pornesc de la acini, ionii fiind secretaţi prin mecanisme active (pompa de $Na^+$, pompa de $HCO_3$) iar apa suferind transferuri pasive pe baza gradientelor osmotice create prin transferurile ionice. Conţinutul bogat în $HCO_3$ al sucului pancreatic (concentraţii de 4-5 ori superioare celor din plasmă) explică tulburarile echilibrului acido-bazic instalate în situaţiile patologice caracterizate prin pierderi masive de lichid duodenal.

***Secreţia enzimatică*** este reprezentată de endopeptidaze (tripsina, chimotripsina, elastaza, colagenaza), exopeptidaze (carboxipeptidazele) şi nucleaze (ribonucleaze şi dezoxiribonucleaze). Enzimele pancreatice sunt sintetizate de reticulul endoplasmatic şi depozitate în granulele de zimogen ale celulelor acinoase.

- *Enzimele de tip glicolitic.* Unicul reprezentat este amilaza pancreatică.
  - ***Amilaza*** este absentă în perioada intrauterină şi neonatală, fiind sintetizată în primele luni de viaţă, argumentînd abţinerea de la diversificarea precoce cu făinoase. Amilaza este secretată de celulele acinoase, iar la nivelul duodenului acţionează asupra amidonului sau glicogenului scindîndu-le în maltoză, izomaltoză, dextrină.
- *Enzimele de tip proteolitic* sunt sintetizate şi secretate de acinii pancreatici sub formă inactivă. Activarea lor are loc în duoden, în cîteva etape, iar după acţiunea lor în procesul de hidroliză a proteinelor, enzimele de tip proteolitic se împart în endo- şi exopeptidaze.

**Endopeptidazele** hidrolizează legăturile peptidice din interiorul lanţului polipeptidelor:

- *Tripsina* este secretată sub formă inactivă de tripsinogen şi activată în duoden de către enterokinază, la nivelul marginii în perie a enterocitului;
- *Chimotripsina* este secretată de celulele acinoase sub formă inactivă de chimotripsinogen, activîndu-se sub acţiunea tripsinei. Hidrolizează legăturile peptidice ale triptofanului, fenilalaninei, tirozinei, leucinei, metioninei.
- *Elastaza* este secretată în pancreas sub formă inactivă de proelastază, activîndu-se de tripsină în duoden şi hidrolizează legăturile peptidice ale elastinei.

**Exopeptidazele**

- *Carboxipeptidaza* este sintetizată sub formă inactivă şi activată de tripsină, avînd funcţia de scindare a peptidelor în aminoacizi. *Carboxipeptidaza A* scindează majoritatea aminoacizilor cu excepţia argininei şi lizinei, pe care le scindează *carboxipeptidaza B*.

**Enzimele nucleolitice** *(ribonucleazele şi dezoxiribonucleazele)* participă la hidroliza acizilor nucleici.

**Enzimele antiproteazice** (antitripsina) au rol în inhibiţia şi scindarea tripsinei, ce ar putea fi sintetizată spontan de celulele acinoase sau ductale ale pancreasului.

- *Enzimele de tip lipolitic*
  - ***Lipaza pancreatică*** este secretată în formă activă de celulele acinoase. În duoden, în prezenţa sărurilor biliare şi calciului, hidrolizează trigliceridele în monogliceride şi acizi graşi.
  - ***Colesterolesteraza***, la fel, este secretată în formă activă de celulele acinoase şi în prezenţa sărurilor biliare determină esterificarea cu acizii graşi, favorizînd absorbţia intestinală a colesterolului şi transferul lui în circulaţia limfatică.

- ***Fosfolipaza $A_2$*** este secretată în formă inactivă (profosfolipaza A), fiind activată de tripsină, pentru a hidroliza lecitinele în lizolecitine.

# Pancreatita acută

**Definiţie**

***Pancreatita acută*** este un ansamblu de leziuni inflamatorii ale glandei pancreatice şi, uneori, ale ţesutului peripancreatic, generate de un proces de autodigestie.

**Epidemiologie**

Pancreatita acută constituie 75-78% din totalul pancreatitelor, apare începînd cu vîrsta de 7luni şi are 2 picuri de frecvenţă unul în jurul vîrstei de 5ani şi altul în adolescenţă.

**Etiologia** pancreatitelor acute este considerată plurifactorială şi cu o discrepanţă faţă de adulţi. Cauzele predominante sunt: traumatismul abdominal (23%), malformaţiile sistemului pancreatobiliar (15%), maladii multisistemice (14%), medicamente şi toxinele (12%), infecţiile virale (10%), dereglările creditare (2%), dereglările metabolice (2%), 25% pancreatite acute idiopatice (etiologie necunoscută).

Frecvenţa crescută a recidivelor şi pseudochisturilor sugerează că acestea sunt pancreatite cronice în debut.

***Factorul traumatic abdominal*** variază în funcţie de vîrsta copilului, fiind dominat de căderile accidentale (de pe bicicletă, din copac etc.), violenţa corporală (copilul maltratat de către semeni, părinţi etc.), iar circa 6% constituie traumatismul iatrogen (postoperator, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă etc.).

***Malformaţiile sistemului pancreatobiliar*** sunt: pancreas divizat-2,5%, anomalii ale sfincterului Oddi, diverticulul waterian, strictura ductului pancreatic.

***Maladiile multisistemice*** sunt pe poziţia a II-a în etiologia pancreatitelor acute la copiii din ţările industrial dezvoltate, incluzînd lupusul eritematos sistemic, sindromul Rey, purpura reumatoidă, maladia Kawasaki, purpura Henoch-Şchönlein etc.

***Factorul toxic*** este reprezentat de toxinele alimentare, mai rar de alcool (la adolescenţi), iar medicamentos, de administrarea preparatelor cu potenţial pancreatotrop: glucocorticosteroizii, azatioprina, tetraciclina, eritromicina, sulfanilamidele, cimetidina, nitrofuranele, acidul valproic, etc. Acţiunea toxică a alcoolului este incontestabilă pentru inducerea schimbărilor acute din pancreas, dar acest factor intervine mai mult la adolescenţi.

***Factorul infecţios*** este indus de afecţiunile: oreionul, rugeola, rubeola, virusii varicelo-zosterian, *Coxsakie*, *Epshtein Barr*, citomegalic, virusurile gripale, hepatice (A, B, C); dintre cei bacterieni se disting *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella*, *Salmonella typhy*, tuberculoza miliară etc.; din micelii: *Candida albicans*, actinomicozele; dintre cei parazitari: *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*.

***Factorul metabolic*** este caracterizat de patologiile: malabsorbţie intestinală, fibroza chistică, hiperlipidemii familiale, hiperparatireoidism, deficit de alfa-antitripsină, insuficienţă renală, sindrom uremic-hemolitic etc.

***Factorul neuroreflector*** intervine prin iritaţii locale reflexe în afecţiunile coledocului şi papilei.

**Patogeneza** pancreatitei acute rămîne neelucidată. Fiziologic 99,9% din enzimele inactive sunt sintetizate în acinii pancreatici şi eliminate spre duoden pentru a digera:

- *proteinele:* tripsina, elastaza şi carboxipeptidaza A şi B),
- *lipidele* (lipaza, colesterolesteraza, fosfolipaza $A_2$) şi glucidele (alfa-amilazele) în complexe uşor absorbabile din intestinul subţire şi numai o fracţiune minimă de 0,1% retro-difuzează în lichidul extracelular şi ajunge în plasmă determinîndu-şi nivelul seric. În duoden sub acţiunea enterochinazei din mucoasă enterocitară, tripsinogenul eliberat este convertit în tripsină, care după modelul cascadei activează majoritatea enzimelor implicate în digestia intraluminală.

Factorii etiologici ce produc leziunile pancreatice pot iniția procesul de „autodigestie intrapancreatică", iar mecanismele de constitui-re a autodigestiei pancreatice sunt în funcție de factorii etiologici. Factorul traumatic induce dezintegrarea celulară cu extravazarea sucului pancreatic în interiorul glandei și activarea mediatorilor inflamatori, factorul infecțios are acțiune pancreatotropă directă.

Mecanismul de obstruare a ductului pancreatic comun blochează eliminarea liberă a sucului pancreatic în duoden și mărește presiunea intracanaliculară a pancreasului, conducînd la compresia vasculară cu majorarea permeabilității vaselor sangvine, edem, ischemie și inevitabil activarea intraglandulară a fermenților pancreatici, care determină „autodigestie". Prin mecanism neuroreflector, la activarea fibrelor nervoase a nervului simpatic are loc o ischemie vasoconstrictoare, iar a fibrelor nervuli vag – o hipersecreție a acinilor pancreatici și ulterior autodigestie. În hipertonusul Oddian, prin mecanism neurocapilar are loc constricția vasculară și canaliculară cu hipertensiune intrapancreatică, iar în relaxarea sfincterului refluarea intraduodenală a bilei este posibilă prin abundența de scurgre a acesteia cu pătrunderea în canalul pancreatic și eventual activarea enzimatică cu „autodigestie".

Lezarea vaselor sangvine și limfatice din pancreas permite resorbția și pătrunderea în circulație a enzimelor, care produc efecte similare la distanță: pulmoni, cord, suprarenale, creer. Astfel, explicîndu-se pericarditele, pleureziile cu „plămîn pancreatic", „encefalopatia pancreatică", iar revărsarea retroperi-toneală prin difuziune duce la inflamația suprarenalelor cu creșterea inițială a catecolaminelor, cu liză glandulară, colaps, coagulare intravasculară diseminată.

**Morfopatologie**

*Macroscopic*, pancreasul este mărit în volum, consistență crescută, culoare roșie și apare marmorat sau cenușiu cu pete de steatonecroză. Se pot evidenția multiple hematoame localizate în regiunea cefalică. În formele severe marele epiploon și ansele intestinale sunt congestionate, iar în cavitatea peritoneală se poate evidenția un lichid serosangvinolent.

*Microscopic*, în formele ușoare apare doar edem interstițial cu infiltrate leuco- și limfocitare, lipsesc citosteatonecrozele, iar ductele pancreatice și acini sunt integri. În formele moderate inflamația nu depășește stadiul de edem interstițial și necroză grăsoasă, apar leziuni de tipul inflamator exudativ cu edem difuz al tramei conjunctivo-vasculare perilobulare cu vase dilatate și infiltrat celular moderat. În stadiile severe se pot decela leziuni distrofice ale celulelor acinoase cu citosteatonecroză intra- și extrapancreatică. Are loc distrucția ductelor și acinilor pancreatici, necroza vaselor pancreatice cu răspuns inflamator marcat, vasodilatație, extravazare hematinică, leziuni trombotice, hemoragice la care se asociază și infecția.

**Manifestările clinice** debutează subit, în plină sănătate și pot fi destul de variate. Tabloul clinic este dominat de durere abdominală (87%), vărsături (64%), sensibilitate abdominală (77%) și distensie abdominală (18%), uneori stare febrilă sau subfebrilă. Starea generală se agravează rapid, unii copii din cauza durerii se prezintă agitați, alții, însă, sunt apatici și plîngăreți.

***Durerea abdominală*** crește în intensitate în 24-48 de ore și variază de la disconfort epigastric pînă la dureri de intensitate severă de tip colicativ sau intermitent, resimțite în epigastru, periombilical, în hipocondrul stîng sau fiind răspîndite difuz pe întreg abdomenul superior, avînd caracter clasic de „durere în bară" sau „dureri în cingătoare". Este constantă, cedează cu greu la antalgice, poate fi ameliorată de poziționarea șezîndă sau anteflexie și exacerbată de alimentație.

***Vărsăturile*** se întîlnesc, mai ales, în faza de debut, însă nu ameliorează durerea, uneori au caracter bilios și pot fi substituite prin eforturi de vomă, fără eliberarea conținutului stomacal.

***Greșurile*** sunt insistente, dar după frecvență cedează vărsăturilor și uneori sunt acuzate ca disconfort epigastric sau durere.

***Febra* sau *puseele subfebrile*** apar la 50% din copii şi nu stabilesc careva tip de curbă febrilă.

Mai puţin specifice (5%) pentru o pancreatită acută se consideră icterul, hipotensiunea arterială, tulburările de conştiinţă, iar în 3,4% din cazuri tabloul clinic al copilului cu pancreatită acută poate fi asimptomatic.

**Examenul fizic** evidenţiază tegumente palide, reci (în colaps), uneori acoperite de transpiraţii abundente. Abdomenul este destins, uneori cu absenţa zgomotelor intestinale, sugerînd ileus, iar în pancreatita acută, complicată cu hemoragie pot apărea echimoze periombilicale (semnul Cullen), localizate în flancul stîng (semnul Grey-Turner).

Palparea abdomenului denotă sensibilitate dureroasă localizată (etajul superior) sau difuză, percuţia abdomenului poate releva timpanism şi prezenţa ascitei (matitate declivă, deplasabilă pe flancuri), rareori la auscultaţia abdomenului poate fi găsit fenomenul de „abdomen mut" (lipsa zgomotelor intestinale).

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** se prezintă prin leucocitoză cu neutrofilie (cca 80%), limfopenie neesenţială şi VSH inconstant, iar în formele ce evoluează cu vome abundente, hematocritul este mărit.

***Analiza sumară a urinii*** se indică pentru aprecierea corpilor cetonici, glucozuriei, proteinuriei, leucocituriei.

***Echilibrul acido-bazic*** apreciază gradul dezechilibrului acido-bazic.

***Ionograma*** denotă severitatea pierderilor hidroelectrolitice (Na, K).

***Testele biochimice***

*Lipaza serică* crescută însoţeşte 70-75% din cazuri, are o specificitate de circa 99% şi se menţine circa 1-2 săptămîni după normalizarea amilazemiei, însă trebuie de diferenţiat clinic cu alte maladii, ce pot evolua cu hiperlipazemie (colecistita acută, ulcer duodenal, infarctul mezenteric etc.).

*Amilaza serică* crescută este un parametru specific pentru diagnostic, deşi ¼ din pancreatitele acute evoluează fără hiperamilazemie. Apare din prima zi a leziunilor şi se menţine aproximativ 3-4zile, iar în cazul cînd depăşeşte aceste limite, sugerează evoluţia spre pseudochist.

Normalizarea precoce sau micşorarea indicilor amilazemiei în majoritatea cazurilor exprimă remisiunea procesului inflamator, uneori, însă, este semnul necrozei pancreatice cu reducerea sintezei enzimatice.

Totodată hiperamilazemia nu însoţeşte doar schimbările de caracter acut din pancreas, ea este prezentă şi în alte leziuni acute extrapancreatice: ulcerul acut, colecistita acută, ocluzia intestinală, ca şi administrarea de glucocorticoizi, diuretice tiazidice etc.

*Alte teste biochimice* pentru diagnosticul diferenţial includ glucoza, ureea, creatinina, bilirubina, ALAT, ASAT, GTPP, testele de coagulare (trombocitele, timpul de coagulare, protrombina, fibrinogenul).

***Amilaza urinii*** (amilazuria) creşte comparativ cu amilazemia de 3ori, se restabileşte mai lent, timp de 1-2săptămîni, persistînd cîteva zile după revenirea hiperamilazemiei.

***Examenul coproparazitologic*** poate evidenţia steatoree, creatoree este necesar pentru diagnosticul invaziei de helminţi.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare (*Ascaride IgG, Toxocara IgG , Giardia Lamblia Ig A, M, G*).

***CIC, proteina C-reactivă*** diferenţierea stărilor autoimune, care sunt frecvente la copiii cu pancreatită cronică.

***Clorizii sudorifici*** sunt necesari pentru diferenţierea fibrozei chistice.

***Elastaza-1 fecală*** pentru aprecierea funcţiei pancreatice exocrine. Nivelurile posibile:

- < 100 mcg/g fecale - insuficienţă severă.
- >200 mcg/g fecale - norma.
- 100-200 mcg/g fecale - sugestiv pentru insuficienţa pancreatică dacă există şi alte criterii.

***Examenul ecografic abdominal*** este o metodă screening principală de evaluare a pancreasului pediatric, din cauza lipsei de radiaţii ionizante şi de capacitatea de a imaginii, fără sedare. Evidenţiază pancreasul mărit în volum, are contur şters, ecogenitate

crescută, neomogen. Toate acesta pot anticipa manifestările clinice şi să persiste după abolire. Uneori vizualizarea pancreasului este dificilă din cauza meteorismului abdominal. În cavitatea peritoneala poate fi observată şi acumulare de lichid. Ecografia poate pune în evidenţă şi ascita, anomaliile biliare asociate, pseudochisturi pancreatice.

***Examenul endoscopic superior*** *(esofagogastroduodenofibroscopia)* nu are rol direct în diagnosticul bolii, dar adesea o pancreatită acută poate asocia inflamaţii sau ulceraţii ale mucoasei gastroduodenale.

***Examenul radiologic*** prezintă semne indirecte la 30% de examinaţi, remarcînd "ansa de gardă" sau „ansa santinelă" (distensia gazoasă a unei anse intestinale). Util poate fi semnul „colonului amputat", cînd colonul transvers are dilatare gazoasă, iar colonul ascendent este colabat, iar prezenţa calcificatelor indică un puseu acut al unei pancreatite cronice.

***Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară*** pentru evaluarea complicaţiilor, traumatismelor pancreatice şi anomaliilor nediagnosticate ecografic. Evidenţiază zonele de lezare a pancreasului (inflamaţie, necroză), comunicările abceselor sau pseudochisturilor cu sistemul canalicular pancreatic, cu organele învecinate.

***Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)*** este esenţială pentru evaluarea anomaliilor pancreatice şi biliare. ERCP poate ajuta la diagnosticarea diferitelor anomalii ductale sau de obstacole şi pot servi ca o intervenţie terapeutică (de exemplu, sfincterotomie, plasarea de stent). Colangiopancreatografia prin rezonanţa magnetică (MRCP), este o alternativă neinvazivă pentru ERCP, dar nu are capacităţi terapeutice.

**Diagnosticul diferenţial** impune excluderea afecţiunilor care evoluează cu durere abdominală acută.

*Apendicita acută* evoluează clasic cu dureri în fosa iliacă stîngă, cu leucocitoză progresivă fără hiperamilazemie sau semne ecografice evocatorii.

În *ocluzia intestinală* durerile nu au caracter continu, iar examenul radiologic poate pune în evidenţă niveluri intestinale hidroaerice.

*Ulcerul duodenal* poate fi suspectat prin anamnestic ulceros şi confirmat prin examinare endoscopică.

*Litiaza biliară* fiind rară la copil, totuşi poate fi cauza unei pancreatite acute, diferenţiate în baza examenului ecografic.

*Infarctul mezenteric* repetă în mult manifestările clinice ale pancreatitei acute, însă, în afară de aceasta mai asociază diaree sangvinolentă precizată prin arteriita mezenterică superioară la arteriografia mezenterică.

**Tratamentul** pancreatitelor acute constă în sistarea durerii, corijarea hidroelectrolitică şi prevenirea complicaţiilor.

Pancreatita acută este o urgenţă, ce necesită în toate cazurile internarea în staţionar.

***Regimul igienodietetic*** în primele 2zile prevede obligator repaus digestiv, cu alimentare parenterală, pentru a exclude stimularea secreţiei pancreatice de către alimente. Alimentaţia obişnuită se reia la finele primei săptămîni, în ziua a 5-7-a, evitîndu-se prînzurile bogate.

***Sistarea durerii*** are valoare de tratament simptomatic.

***Papaverină***

*Forma de livrare:*

- comprimate 10 mg, 20 mg, 40 mg;
- fiole de 2 ml cu soluţie injectabilă 2 %.

*Doza:*

- *< 12 ani:* 0,2-0,3mg/kgc/zi, *i/m, i/v*, 2-3 prize;
- *> 12 ani:* 10-20 mg, *i/m, i/v*, 2-3 prize.

***Drotaverina*** – spasmolitic miotrop de tip papaverinic, însă cu acţiune mai puternică şi mai prelungită;

*Forma de livrare:*

- comprimate 40 mg, 80 mg;
- soluţie injectabilă 40mg/2ml sau 2 %/2ml în fiole.

*Doza:*

- *< 6 ani:* 10-20 mg, *per os, i/m, i/v*, 1-2 prize;
- *6 – 12 ani:* 20 mg, *per os, i/m, i/v*, 1-2 prize;
- *> 12 ani:* 40-80 mg, *per os, i/m, i/v*, 1-3 prize.

Este contraindicată Morfina, deoarece aceasta produce spasmul sfincterului Oddi, agravînd evoluţia prin hipertensiune intrapancreatică.

***Echilibrarea hidroelectrolitică*** poate fi suficientă prin rehidratarea peroralã (vezi capitolul „Deshidratarea şi dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic").

***Prevenirea complicaţiilor se face cu antibiotice,*** necesare pentru ca ţesutul pancreatic devitalizat se poate infecta cu germeni din microflora intestinală (vezi „Colecistita acută").

**Tratamentul chirugical** este recomandat în pseudochisturi (cel mai frecvent), anomalii anatomice, abces pancreatic, pacreatite cronice recidivante. În funcţie de cauză, se recurge la: pancreatectomie parţială (pseudochisturi necrotice), sfincteroplastie (malformaţiile sfincterului Oddi) etc.

**Evoluţia** pancreatitei acute la copii, în 40% cazuri este favorabilă, nu necesită tratament fiind util doar repaosul digestiv, iar la 45% din copii repaosul digestiv necesită asociere cu suplinirea echilibrului electrolitic şi hidrosalin ameliorarea fiind posibilă în 3-4zile cu însănătoşire în 7zile. Supraveghere continuă a funcţiilor vitale în serviciile specializate de reanimare necesită 14% din copii şi 1-3,5% din copii evoluează cu deces.

**Complicaţiile** sunt desemnate în 30% cazuri şi se pot instala chiar de la debutul bolii, în primele zile ale acesteia, sau la cîteva săptămîni. Se disting complicaţii de ordin general: stare de şoc (4,4%), diabetul zaharat tranzitoriu (3,5%), insuficienţă renală (1%) şi complicaţii locale: pseudochistul pancreatic (20%), sechestrul pancreatic, abcesul pancreatic, hemoragiile pancreatice, peritonitele seroase, fistulele pancreatice (2%).

***Complicaţii generale***

*Dezechilibre hidroelectrolitice şi acido-bazice* nu sunt constante dar posibile în formele ce evoluează cu vome. Au gravitate diferită şi pot fi responsabile uneori de stările de şoc.

*Starea de şoc* însoţeşte 4,4% din cazuri de pancreatita acută la copil şi se dezvoltă, în special, în formele ce evolucază cu vome şi deshridatare. În 1% de cazuri este asociată de *insuficienţa renală acută* responsabilă în 50% cazuri de deces.

*Ascita* rezultă din iritaţia seroasei peritoneale de către proenzimele pancreatice activate.

*Diabetul zaharat tranzitoriu* se datorează implicării celulelor endocrine producătoare de insulină. Acest fenomen este reversibil şi tranzitoriu, dar puseele frecvente pot leza ireversibil glanda.

***Complicaţiile locale*** sunt prezentate de sechestrul pancreatic, pseudochistul pancreatic, abcesul pancreatic, hemoragiile pancreatice, tromboze şi necroză.

*Sechestrul pancreatic* apare în a 2-a săptămînă de la debutul pacnreatitei acute şi este îndreptat pentru izolarea zonei necrotizate de restul glandei. Această complicaţie poartă caracter evolutiv – creşte pe măsura evoluţiei schimbărilor morfologice, eliberării şi activării continuie de enzime şi substanţe toxice, iar uneori se poate infecta.

*Pseudochistul pancreatic* apare în 12-20% cazuri după 2-3 săptămîni de la debutul pancreatitei acute şi reprezintă o colecţie de suc pancreatic, ţesut necrozat şi sînge, care comunică cu canalele excretorii pancreatice şi care au sediu atît intra- cît şi extrapancreatic. Pseudochistul nu are perete tapetat cu epiteliu propriu chistului, el este înconjurat cu ţesut de granulaţie, ţesut fibros şi ţesut necrotic. La rîndul lui se poate complica prin infectare, ruptură, hemoragie sau poate compresiona organele adiacente.

*Abcesul pancreatic* apare la 3-6 săptămîni de la debutul pancreatitei acute şi reprezintă o colecţie purulentă localizată în interiorul pancreasului sau în jurul acestuia. Apariţia sa se datorează infectării unui sechestru sau a unui pseudochist, care în lipsa tratamentului duce la deces. Abcesul pancreatic poate fi unic sau pot exista abcese muiltiple, care confluează.

*Hemoragiile pancreatice* şi digestive variază în funcţie de gravitatea leziunilor şi de cele mai dese ori sunt cauza erodărilor din jurul zonelor necrotizate cu toate că în cazurile grave, în special, cele ce evoluează

cu stare de şoc şi insuficienţă renală intervin mai multe mecanisme: leziuni vasculare prin digestie enzimatică, coagulare intravasculară diseminată, ulceraţii digestive, tromboză etc.

*Fistulele pancreatice* reprezintă o canalizare a colecţiilor intrapancreatice sau a focarelor de necroză într-un organ din vecinătate: stomac, colon, jejun, vezica biliară.

*Stenoza canalului Wirsung* este excepţională la copii şi se produce cînd procesul de necroză implică şi acest canal, care după stingerea puseului acut se poate cicatriza cu stenoză ulterior ea singură fiind responsabilă de o pancreatită cronică obstructivă ascendentă.

*Encefaloptia pancreatică* este posibilă în cazuri avansate, la dezvoltarea stării de şoc şi asociază tulburări neuro-psihice uneri pînă la stare de comă.

**Pronosticul** este favorabil, la îndepărtarea factorului etiologic şi prevenirea complicaţiilor. Dezvoltarea unei pancreatite cronice „postacute" este rară, dar totuşi, posibilă, iar mortalitatea, actual, s-a redus de la 40% la 1-3,5% cazuri.

# Panctreatita cronică

**Definiţie**

***Pancreatita cronică*** este o afecţiune inflamatoare ireversibilă, desemnată prin fibroză şi atrofie pancreatică, care evoluează cu scăderea funcţiei exocrine şi/sau endocrine a glandei.

**Epidemiologie**

La populaţia infantilă este mai puţin frecventă ca pancreatita acută şi constituie circa 22-25% din totalul pancreatitelor.

**Etiologia** pancreatitei cronice este plurifactorială şi similară pancreatitei acute, rata majoră fiind deţinută de factorul traumatic, maladiile multisistemice şi anomaliile congenitale (vezi „Pancreatita acută"), deşi 40% din forme rămîn idiopatice.

**Patogeneza** pancreatitelor cronice rămîne neelucidată, în dependenţă de factorul cauzal şi rezidă cel mai des din hiperconcentraţia proteică cu sau fără depuneri de calciu. În condiţii fiziologice sucul pancreatic este normal saturat în calciu, precipitarea sa fiind prevenită de litostatină - proteină bine solubilă, secretată sub mai multe forme moleculare (litostatina $S_2$ şi litostatina $S_3$) diferenţiate prin starea lor de glicozilare. La activarea intrapancreatică a tripsinei, însă, aceasta hidrolizează litostatina solubilă producînd o formă nouă, litostatina $S_1$, care este insolubilă, nu are proprietăţi de a preveni precipitarea calciului şi care polimerizîndu-se formează precipitate proteice intra-ductale în care se depun cristale de $CaCO_3$ (calculi pancreatici).

Hiperconcentraţia proteică este prezentă şi la sărăcirea secretului pancreatic în $H_2O$. Drept exemplu poate servi mucoviscidoza, cînd $H_2O$ este scos din celulă prin dereglarea schimbului de $Cl^-/CO_3$. În rezultat se formează dopurile proteice care obstrucează canalele pancreatice favorizînd reacţie fibroasă cu distrucţia parenchimului pancreatic.

Mai puţin comun pentru vîrsta pediatrică este mecanismul obstructiv care implică canalele de calibru mare. Acestea sau se dilată sau se rup dacă nu rezistă presiunii intracanaliculare. Dilatarea canaluculeor pancreatice duce la fibrozarea peretelui ductal, iar ruperea lor la extravazarea şi activarea extraductală a enzimelor pancreatice, ulterior la autodigestie şi fibrozare periductală.

Mecanismul patogenic al durerii se explică prin iritarea fibrelor nervoase de către procesul inflamator parenchimatos şi de distenzia segmentului peritoneal ce acoperă pancreasul. Malabsorbţia intestinală secundară cu steatoree pancreatică şi scădere ponderală în pancreatita cronică apare tardiv, după distrucţia a 80-90% din ţesutul pancreatic şi se datorează în primul rînd scăderii debitului lipazic, malabsorbţiei vitaminelor liposolubile A, D, E, K. Diabetul zaharat din pancreatia cronică are mecanism dublu: iniţial se implică deficitul de digetie a hidrocarbonaţilor prin insuficienţă pancreatică exocrină, fictaul încetîndu-şi prtoducţia de insulină prin mecanism *feed-back*, la care ulterior se asociază implicarea directă a leziunilor ţesutului endocrin.

**Morfopatologie**

*Macroscopic*, pancreasul este mărit în volum, cu consistenţă crescută şi aspect fibros.

*Microscopic* se evidenţiază un proces de degenerescenţă şi necroză a celulelor acinoase cu modificări ale arhitectonicii intracelulare (alterări mitocondriale şi ale aparatului Golgi). Ţesutul pancreatic are aspect fibros extensiv cu atrofie, stenoză ductală şi distrucţia parenchimului glandular.

În *pancreatia cronică calcică* leziunile sunt prelevate la nivelul ductelor mici, neregulat prezente în toată glanda, de gravitate inegală într-un lob sau altul, iar în canale todeauna sunt prezente dopuri proteice cu diferit grad de calcificare.

În *pancreatita cronică obstructivă* sunt afectate ducturile mari, leziunile fiind localizate în regiunea cefalică a pancreasului. Epiteliul ductal este puțin schimbat, dopurile de proteină sunt rare, iar calcificarea lor aproape că nu se întîlnește.

**Manifestările clinice** debutează prin dureri abdominale, asociate uneori de vărsături și grețuri, care ulterior domină și tabloul clinic.

Durerile abdominale sunt persistente sau recidivante, dar în 15% din cazuri pancreatita cronică evoluează cu forme nedureroase. Durerile persistente sunt continue de caracter sîcîitor și durează cîteva săptămîni sau luni, iar cele recidivante se prezintă sub formă de crize dureroase, mai ușoare decît în pancreatita acută, care pot dura de la cîteva ore pînă la cîteva zile sau săptămîni și care se remit printr-o perioadă de acalmie fără semne clinice.

Durerile severe în pancreatita cronică nu sunt o lege, intensitatea lor variază de la caz la caz, astfel încît ele pot fi acuzate ca moderate, iar uneori și ca disconfort abdominal. Au sediu în epigastru, paraombilical sau în hipocondrul stîng și se pot calma în poziție șezîndă sau cu trunchiul aplecat înainte. Grețurile și vărsăturile asociază meteorism abdominal, subfebrilitate, iar cînd devin persistente, maschează durerile. Pe măsura progresării bolii se instalează malabsorbția manifestată prin scaune steatoreice și scădere ponderală.

**Examenul obiectiv** este sărac, dar palparea abdomenului poate pune în evidență sensibilitate dureroasă difuză sau localizată paraombilical, în epigastru, hipocondrul stîng. Percuția abdomenului denotă timpanism de diferit grad și uneori ascită.

**Diagnosticul**

***Examenul ecografic*** este o metodă *screening* ce apreciază schimbări de dimensiuni, contur, ecogenitate. Creșterea dimen-siunilor are importanță dacă asociază alte schimbări, în primul rînd hiperecogenitatea, dar în cazuri de atrofie marcată este posibilă și reducerea volumului glandular. Datorită proceselor retractile din fibroză conturul devine neregulat, ecogenitatea sporită difuz, neomogen cu zone transsonice în cazul pseudochisturilor și hiperecogenității distribuite pericanalicular, în pseudochisturile pancreatice.

***Hemoleucograma*** nu este specifică, dar în cazuri de evoluție de durată pune în evidență anemie, leucocitoză.

***Examenul coprologic*** denotă steatoree, iar în stadiu avansat și creatoree.

***Anticorpii la helminți*** pentru aprecierea invaziilor parazitare (*Giardia Lamblia, Toxocara, Ascaride, etc.*).

***Testele biochimice*** sunt informative prin aprecierea lipazei, amilazei, care în cazuri de malabsorbție se asociază cu hipoalbuminemie, hipocalcemie, iar uneori și hipolipidemie, hipocolesterolemie etc. Alte teste sunt fosfataza alcalină, transaminazele, bilirubinemia, glicemia.

***CIC, proteina C-reactivă*** pentru diferențierea stărilor autoimune, care sunt frecvente la copiii cu pancreatită cronică.

***Clorizii sudorifici*** sunt necesari pentru diferențierea fibrozei chistice.

***Elastaza-1 fecală*** pentru aprecierea funcției pancreatice exocrine. Nivelurile posibile:

- < 100 mcg/g fecale - insuficiență severă.
- >200 mcg/g fecale - norma.
- 100-200 mcg/g fecale - sugestiv pentru insuficiența pancreatică dacă există și alte criterii.

***Radiografia abdominală*** simplă oferă puține informații, prin aspect „în cocardă" pot fi evidențiate calcifieri intrapancreatice dispuse longitudinal, de obicei paralel cu ductul pancreatic în mai puțin de jumătate de cazuri.

***Tomografia computerizată*** și rezonanța magnetică este deosebit de utilă în diagnosticul tumorilor și al unor posibile complicații ale pancreatitei cronice (pseudochisturi, calcificări), însă doar pentru însăși diagnosticul de pancreatită cronică nu este mai avantajoasă decît ecografia, punînd în evidență aceleași modificări de contur, volum și strictură. Prin examenul tomografic se poate diagnostica la fel litiaza canalului Wirsung, diferită de cea pancreatică, care apare prin aspect de „mărgele înșirate",

printre care se interpun zone dilatate. În afară de aceasta, mai pot fi puse în evidenţă chisturi cu calcificări parietale.

***Colecistopancreatografia retrogradă*** constituie o investigaţie valoroasă ce evidenţiază canalele principale (Wirsung, Santorini) şi colateralele lor, dar este limitată în aplicare de condiţiile speciale pentru efectuare. Pancreatita cronică se manifestă prin dilatarea canalelor şi ramificaţiilor sale, leziuni extraductale compresive, ţesut calcificat, hipertrofii fibroase, chisturi şi pseudochisturi, iar în leziunile intraductale se pun în evidenţă fibroze mutilante, calcificări, neoplasme. Cînd leziunile cronice au caracter atrofic, canalele principale sunt reduse la număr, dilatate, pe alocuri cu strangulări şi ampulări saciforme, pancreatograma uneori evidenţiind doar canalul Wirsung şi 2-3 colaterale principale. Tehnica are valoare deosebită pentru diferenţierea imaginilor chistice şi pseudochistice de ectazia canaliculelor arborelui pancreatic, principială pentru aprecierea tacticii de tratament.

**Tratamentul**

Nici un tratament curativ pentru pancreatita cronică nu există. Terapia medicală este determinată în principal de simptomatologie. Puseele acute ale pancreatitei cronice se tratează prin internare. În circa 12% cazuri sunt indicaţii pentru internare în serviciile de reanimare.

***Regimul igieno-dietetic*** al copilului cu pancreatită cronică este în funcţie de faza bolii. În stare acută sunt respectate principiile regimului din pancreatita acută, iar în fazele intercritice dieta trebuie să fie raţională, cu cantităţi echilibrate de proteine, glucide şi limitarea moderată a lipidelor. Alimentarea trebuie să fie fracţionată de 5-6 ori /zi. Bucatele trebuiesc preparate la abur sau fierte, înăbuşite. Se permit: carne slabă, paste, brînza de vaci proaspătă, lapte, legume (în afară de varză, sfeclă, ceapă), fructe şi mere dulci. Se evită mesele abundente, bogate în grăsimi şi proteine, care stimulează secreţia pancreatică şi pot exacerba durerile.

**Tratamentul medicamentos** al pancreatitei cronice respectă aceleaşi principii ca şi în pancreatita acută: suspendarea durerii, echilibrarea hidroelectrolitică orală sau parenterală (vezi „Deshidratarea şi dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic"), prevenirea complicaţiilor infecţioase (vezi „Colecistita acută").

***Enzimoterapia de substituţie*** se indică în prezenţa steatoreei şi scăderii ponderale pentru ameliorarea digestiei şi absorbţiei principiilor alimentare, în special, lipide şi proteine. În majoritatea cazurilor se indică în cure repetate pentru 2-4 săptămîni, mai cu seamă la copiii cu recăderi frecvente, de preferinţă fiind enzimele **Pangrol®, Mezim® forte 10000.**

**Pancreatină (Pangrol®)**

*Forma de livrare:*

- capsule 10000, 25000 U.

*Doza:*

- dozarea preparatului este în funcţie de vîrsta copilului, caracterul alimentaţiei şi gradul de steatoree (vezi tabelul 1).

**Tabelul 1.**

*Pentru a facilita utilitatea practică recomandăm următoarele dozări de enzime pancreatice, la copii cu insuficienţă pancreatică exocrină*

| Grupul de vîrstă | Doza | Ajustarea dozei |
|---|---|---|
| **Sugari** | **2000-4000** PhEurU lipază/120 ml de amestec lactat sau la fiecare alimentare | măriţi cu 2000-2500 U de lipază la fiecare alimentare, dacă creşte volumul ingerat sau dacă revin simptomele malabsorbţiei |
| **Copii < 4 ani** | **1000-2000** PhEurU lipază/kg/priză alimentară | Gustări: jumătate din doza pentru o masă normală |
| **Copii > 4 ani** | **500-2000** PhEurU lipază/kg/priză alimentară | |

**Espumisan®** (**Simeticona**) este un polidimetilsiloxan, ce preîntâmpină formarea bulelor de gaz şi provoacă dispersarea celor deja formate în mucus şi conţinutul gastrointestinal. Gazele eliberate pot să se absoarbe în peretele intestinal, de asemenea să se elimine sub acţiunea peristaltismului intestinal. Acţiunea simeticonei are un caracter pur fizic, el nu participă în reacţii chimice şi este inert din punct de vedere farmacologic şi fiziologic.

**Espumisan®**

*Forma de livrare:*

– 40mg/ml emulsie orală;

– capsule moi (simeticonă 40 mg).

***Notă:*** 1 ml emulsie orală (25 picături) conţine 40 mg simecotină şi excipienţi.

*Doza:*

- *sugari:* 1 ml (25 picături), administrată cu biberonul sau cu linguriţa înainte sau după fiecare alăptare.
- *1-6 ani:* 1 ml (25 picături), în 3-5 prize.
- *6-14 ani:* 1-2 ml (25-50 picături) administrată în 3-5 prize zilnice.
- *adolescenţi:* 2 ml/zi (50 picături), în 3-5 prize, ***sau***
- *>6 ani:* 2 capsule (80 mg), *per os*, 3-4 prize.

**Tratamentul chirurgical** – este indicat în circa 19% cazuri.

**Evoluţia**

Pancreatitele cronice, cu hiperconcentraţie proteică evoluează cu calcificări intracanalicuare şi distrucţie progresivă a glandei, chiar la excluderea factorului cauzal. Pe cînd pancreatitele cu mecanism obstructiv nu formează calcificări intraductale fiind mai des însoţite de formarea pseudochiştilor. Indiferent de formă în pancreatita cronică funcţiile pancreasului evoluează ireversibil spre o insuficienţă pancreatică exocrină la care după mulţi ani de evoluţie se asociază insuficienţa endocrină.

**Complicaţiile**

***Chiştii de retenţie (pseudochiştii)*** se întîlnesc în 10-20% cazuri şi mărindu-se în volum pot fi limitaţi de organele învecinate creînd dereglări de contur. La copii spre deosebire de adulţi este posibilă dispariţia spontană a chiştilor dar uneori punctiile subcutane cu ghidare ecografică sau tratamentul endoscopic sunt necesare. Chiştii de retenţie la rîndul lor pot genera abcese pancreatice, fistule.

***Icterul*** este de origine colestatică datorată compresiunii prin pseudochist sau stenoza coledocului de masa fibroasă pancreatică.

***Ascita*** la copii însoţeşte circa 13% din cazurile de pancreatită cronică şi rareori este evidentă.

***Diabetul zaharat*** în seriile pediatrice nu sunt o excepţie el constituind după mulţi ani de evoluţie pînă la 7% din cazuri.

***Hemoragia digestivă*** la fel este rară şi poate fi cauza varicelor gastrice secundare.

***Tromboza venei lienale*** este posibilă datorită răspîndirii procesului inflamator *per continuu* din coada pancreasului.

**Pronosticul** este rezervat, pancreatita cronică fiind o boală gravă cu complicaţii severe, dar care poate fi ameliorat prin tratamentul adecvat al complicaţiilor, tratarea condiţiilor asociate şi prevenirea recurenţelor.

# Fibroza chistică

**Definiţie**

***Fibroza chistică*** este o afecţiune monogenică autosomal recesivă, cauzată de defectul secreţiei celulelor epiteliale cu hiposecreţie secundară a glandelor exocrine, cu evoluţie cronică progresivă şi sfîrşit letal.

*Termenul francofon* – Mucoviscidoza

*Termenul anglosaxon* – Fibroză chistică (FC)

**Epidemiologie.** Cunoscută încă din Evul Mediu, FC este descrisă ştiinţific de medicul pediatru elveţian Guido Fanconi, în 1936.

Ponderea FC este 1 caz la 2000-2500 nou-născuţi, cu o frecvenţă a heterozigoţilor de 1 la 25 de persoane (vezi tabelul 1). Datele sunt similare pentru America de Nord, Australia şi pentru majoritatea ţărilor Europei, cu excepţia regiunii de Nord a acesteia, unde incidenţa FC constituie 1/10000. Este mult mai rară la populaţia de culoare a Americii de Nord (1/13.000) şi la orientali (1/50.000). Există opinii conform cărora ţările dezvoltate au o incidenţă crescută, faţă de cele în curs de dezvoltare. Anual în Franţa, Anglia, Germania se nasc în jur de 500-800 copii cu FC, în SUA – 2000, în lume – 45000.

În 1936, după primele descrieri ale maladiei vîrsta medie de supraveghere a acestor copii nu depăşea 2 ani, însă odată cu progresarea considerabilă a cunoaşterii maladiei, în ultimele decade, epidemiologia de vîrstă a FC s-a modificat. Astfel, vîrsta medie a pacienţilor este de 12,5 ani cu predilecţie la vîrsta de 14 şi 28 ani.

**Etiologie**

Fibroza chistică este cauzată de mutaţiile genei situate pe bratul lung al cromozomului 7 (7q31.2), ce codifică o proteină transmembranară (vezi figura 1), CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Pînă în prezent au fost descrise mai mult de 1500 mutaţii, aproape toate fiind mutaţii punctiforme sau deleţii mici (de la 1 la 84bp), însă majoritatea sunt rare, iar consecinţele funcţionale ale multora dintre ele sunt greu de înţeles.

**Tabelul 1.**

*Răspîndirea fibrozei chistice*

| Rasă sau grup etnic | Frecvenţa purtătorilor (heterozigoţilor) | Rata de detecţie a mutaţiilor |
|---|---|---|
| *Americani de origine africană* | 1/65 | 77% |
| *Evreii Ashkenazi* | 1/25 | 99% |
| *Americani de origine asiatică* | 1/90 | 54% |
| *Europeni* | 1/25 | 80% |
| *Est europeni* | 1/25 | 75% |
| *Romîni* | 1/30 | 65% |
| *Canadieni de origine franceză* | 1/25 | 91% |
| *Americani de origine hispanică* | 1/46 | 81% |
| *Nord europeni* | 1/25 | 91% |
| *Sud europeni (italiani)* | 1/25 | 77% |

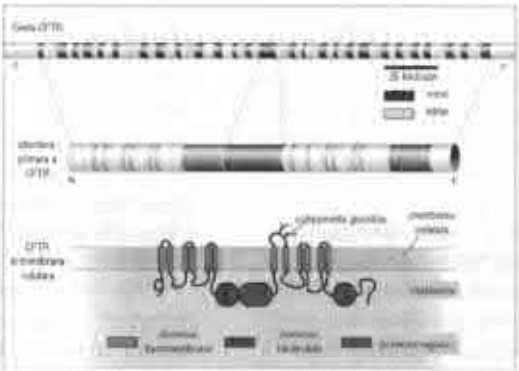


*fig. 1. Adaptare dupa http://www.chromosome7.htmlplanet.com/custom4.html*

Cea mai frecventă mutaţie la nivel mondial, caracterizată prin deleţia fenilalaninei în poziţia 508 (ΔF508 – Phe508del) (deleţia a 3 perechi de baze de la nivelul exonului 10), se găseşte la aproximativ 30-80% dintre pacienţii cu FC, în funcţie de grupul etnic afectat.

Mutaţiile genei CFTR pot fi grupate în 6 clase diferite, în raport cu consecinţele lor funcţionale la nivel celular (vezi tabelul 2, figura 2):

- **clasa I:** proteina nu este sintetizată;
- **clasa II:** CFTR este insuficient prelucrată la nivelul aparatului Golgi;
- **clasa III:** proteina nu este funcţională;
- **clasa IV:** CFTR prezintă conductanţă anormală;
- **clasa V:** CFTR prezintă un defect parţial de sinteză;
- **clasa VI:** CFTR este degradată rapid.

**Tabelul 2.**

*Mutaţiile genice din mucoviscidoză.*

| Mutaţia | Frecvenţa | Clasa | Fenotipul |
|---|---|---|---|
| *R117H* | 0,3% | IV | *Non-clasic* |
| *1717-1G>A* | 0,6% | I | *Clasic* |
| *621+1G>T* | 0,7% | I | |
| *R553X* | 0,7% | I | |
| *W1282X* | 1,2% | I | |
| *N1303Lys* | 1,3% | II | |
| *G551D* | 1,6% | III | |
| *G542X* | 2,4 % | I | |
| *ΔF508* | 66% | II | |

*După: S. Moskowitz et. all., 2008.*

Mutaţiile din clasele I, II, III sunt mai frecvente şi se asociază cu insuficienţă pancreatică, în timp ce mutaţiile din clasele IV, V şi VI sunt mai rare, iar pacienţii nu prezintă manifestări pancreatice.

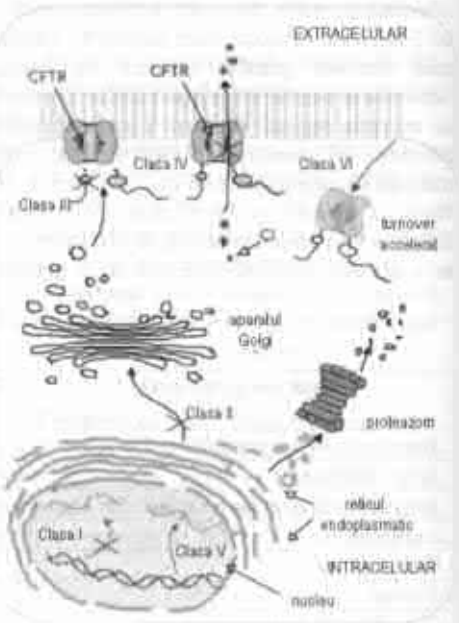



*fig. 2. Mutaţiile genei CFTR. Adaptare după Roberta Rodrigues et all., 2008.*

**Patogeneza**

Gena, ce codifică proteina transmembranară, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) face parte din familia proteinelor cu activitate ATP-azică şi funcţionează ca un canal de clor la nivelul

polului apical al membranei celulelor epiteliale. Totodată, proteina este implicată şi în reglarea canalelor de sodiu, intervine în transportul $HCO_3^-$ prin membranele celulelor epiteliale şi poate acţiona ca un canal pentru alte proteine, cum ar fi glutationul.

Studii recente au demonstrat că CFTR interacţionează cu multe proteine intracelulare însă relevanta fiziopatologică a acestor interacţiuni nu a fost pe deplin elucidată.

Consecinţa anomaliilor genetice este reprezentată de absenţa sau funcţionarea inadecvată a canalelor de clor la nivel celular, explicată prin alterarea transportului clorurilor în glandele mucoase şi seroase de la nivelul majorităţii organelor. Aceste secreţii au un conţinut scăzut de apă, sunt vîscoase, aderente la epiteliile ductelor excretoare şi greu de eliminat spre exterior. Acumularea acestora produce în timp alterarea funcţiilor şi distrucţia diferitelor organe (plamîni, pancreas, ficat, intestin, organe de reproducere). Asocierea unui secret vîscos cu un *clearance* bronşic dificil crează premize pentru o insuficienţă mucociliară, stază de spută în arborele bronşic, care conduc la distrugerea epiteliului ciliar facilitînd astfel instalarea infecţiilor bacteriene. Acestea argumentează iniţierea cercului vicios: obstrucţie ↔ inflamaţie ↔ hipersecreţie. Staza mucoasă şi infecţia bronşică cronică se dovedesc un fundal prielnic pentru epizoade respiratorii repetate.

Afectarea acinusurilor pancreatice este iniţiată din perioada intrauterină. În normă acinusurile pancreatice secretă un lichid vîscos bogat în fermenţi şi proteine, care înaintînd prin canalele pancreatice reia un aspect mai lichid de pe contul anionilor şi moleculelor de apă. La pacienţii cu mucoviscidoză acest transport anionic este dereglat, secretul pancreatic rămîne vîscos şi cu o viteză încctinită, ce condiţionează precipitarea proteinelor în canalele mici ale pancreasului formîndu-se obstrucţia parţială sau totală, care cu timpul conduce la procese de atrofie şi destrucţie a glandei pancreatice. Odată cu avansarea maladiei procesele de fibrozare încetinesc, iar partea endocrină a pancreasului este substituită de o infiltraţie lipidică. La o progresare continuă a maladiei în proces este implicată şi partea endocrină a glandei, insulitele Langerhans sunt înconjurate şi străbătute de ţesut fibros.

Mecanismele patogenetice ce stau la baza afectării organelor şi sistemelor sunt:

1. majorarea viscozităţii secretului glandular
2. majorarea cantităţii şi concentraţiei secretelor
3. dereglarea transporului electrolitic

**Morfopatologie**

*Macroscopic*, pancreasul are dimensiuni micşorate sau fiziologice, consistenţă dură, iar forma şi structura lobulară este neschimbată. Ficatul în fazele incipiente ale maladiei se evidenţiază prin hepatosteatoză, în perioada neonatală şi mai tîrziu apare colestaza intrahepatică izolată, fibroza biliară în focar, ciroza biliară multilobulară. Volumul vezicii biliare poate fi micşorat conţinînd în loc de bilă o masă densă, uneori poate fi chiar şi goală din cauza obstrucţiei canaleleor biliare, iar la 10% din copii se depistează calculi biliari.

Glandele bronhiilor se prezintă cu acinusuri lărgite şi conţinut dens stratificat. Sunt caracteristice bronşioloectazii mai tîrziu bronşectazii, pneumonii recidivante, adesea de origine stafilococică, pneumotorax. Se pot asocia sinusitele cronice, polipi nazali şi ai sinusurilor paranazale.

Schimbările la nivelul tractului urogenital sunt iniţiate din perioada intrauterină prin obstrucţia canalelor de excreţie cu mase dense, leziunile sunt mai exprimate la băieţi, care în 95% cazuri prezintă atrofie, fibroză, iar uneori chiar lipsa totală a canalelor şi veziculelelor seminifere, epididimului.

Cazuistic pot fi determinate nefrocalcinoză, hiperplazia difuză a ganglionilor limfatici

*Microscopic*, peri- şi intralobular se vizualizează ţesut conjunctiv, majoritatea acinusurilor şi ducturilor pancreatice de calibru mic se prezintă chistos dilatate, cu depuneri stratificate de masă omogenă, uneori cu depuneri calcinoase. Celulele Langerhans se prezintă neafectate, iar majoritatea ducturilor excretoare sunt permiabile.

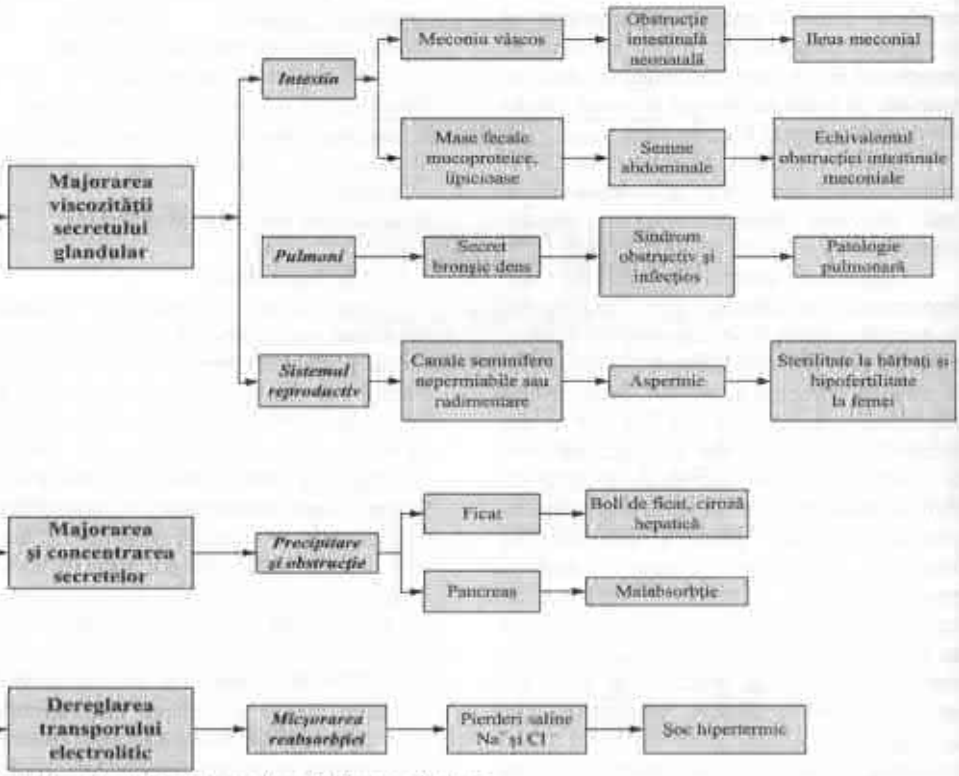



**fig. 3.** *Mecanismele patogenetice în fibroza chistică.*

Fibroza portală şi periportală a ficatului o perioadă îndelungată nu afectează structura lobulară a ficatului, iar canalele biliare conţin o masă amorfă, unele se prezintă cu dilatări chistoase. În glandele salivare şi în cele ale mucoasei rectale se detectă ducturi cu conţinut dens, chistos dilatate şi fibroză pericanaliculară.

Criptele intestinale sunt dilatate şi umplute cu mucos dens, structura cililor şi epiteliului nu este dereglată. În miocard sunt evidenţiate depuneri de lipofuscină, distrofie, fibroză sau necroză difuză, care şi induc sfîrşitul letal.

**Manifestările clinice** pot debuta neonatal, la cîteva luni (circa 40%) sau pînă la vîrsta de 1,5-2ani, prin formele clinice:

- *pulmonară;*
- *digestivă;*
- *mixtă*, fiind cea mai frecventă, întîlnită la cca 80% din aceşti copii.

**Manifestările respiratorii** sunt prezente în 90% din toate cazurile de boală, ele debutează precoce (cel mai des în primul an de viaţă) şi determină evoluţia bolii. Sindromul bronhoobstructiv se instalează în primele luni de viaţă tusea devenind semnul clinic esenţial al bolii. Ea se caracterizează prin persistenţă, uneori în accese chinuitoare, condiţionate de viscozitatea excesivă a secreţiilor bronşice. La început intermitentă, concordantă cu episoadele infecţioase, ulterior prelungindu-se în timp, cu exacerbare nocturnă şi în special dimineaţa la trezire. În evoluţie, tusea devine productivă, paroxistică, cu spută abundentă. Cronicizarea suferinţei respiratorii conduce la dezvoltarea şi agravarea elementelor clinice tipice pentru pneumopatia cronică obstructivă. Tusea provoacă oboseală esenţială a copilului, iar fiecare suprainfecţie bacteriană este tot mai severă, agravată de germeni rezistenţi ca *Staphy-lococcus aureus*, *Pseudomonas*

*aeroginosae, H. Influenzae, E. coli, Proteus, Aspergilus* etc.

**Manifestările digestive** se exprimă prin ileus meconial, echivalentul său, insuficienţa pancreasului exocrin, prin malabsorbţie şi afectări hepatobiliare.

***Ileusul meconial*** apare în circa 10-20% chiar din primele zile după naştere datorită acumulărilor secretului meconial vîscos. La circa 50% din copii evoluţia este gravă, apare voma, care către a 2-a zi devine biliară, se asociază meteorismul, deshidratarea, pneumonii bacteriene, perforare intestinală, peritonită difuză.

***Echivalentul ileusului meconial*** este retenţia maselor fecale la sugari şi copiii mici, manifestată clinic prin colică intestinală, flatulenţă, meteorism, vărsături. La copiii mai mari are loc ileusul stercoral, cînd prin peretele abdominal, se pot palpa coproliţi de diferite dimensiuni confundaţi uneori cu formaţiuni tumorale.

***Sindromul de obstrucţie intestinală distală* (SOID)** reprezintă urmarea acumulării de masă mucofecaloidă lipicioasă în ileonul terminal şi în cec, aderentă la peretele intestinal, uneori calcificîndu-se.

***Apendicita*** are o incidenţă mai crescută faţă de indivizii fără FC.

***Prolapsul rectal*** se asociază steatoreei şi bolii pulmonare din cauza creşterii presiunii intraabdominale, secundare tusei. Este frecvent în cazul dozelor inadecvate de enzime pancreatice.

***Insuficienţa pancreatică*** se manifestă la 85-90% dintre bolnavii cu mucoviscidoză şi la 99% dintre homozigoţii pentru F508. Manifes-tarea clinică majoră este diareea cronică cu steatoree.

***Pancreatita*** se manifestă cu dureri abdominale, vărsături, creşterea amilazelor serice (neobligatoriu). Este mai frecventă la copii şi la adolescenţi, devenind foarte rară la adult, odată ce pancreasul rezidual funcţional se fibrozează.

***Colonopatia fibrozantă*** a fost descrisă primar în 1994, ca strictură a colonului ascendent şi entitate caracteristică pentru FC. În etiologia bolii au fost incriminate dozele excesiv de mari de enzime pancreatice (în special lipaze), iar simptomele iniţiale pot fi similare cu cele din SOID. Diagnosticul se pune prin clisma de contrast.

***Manifestările de malabsorbţie*** sunt în funcţie de alimentaţia copilului. Astfel, copiii alimentaţi natural au curbă ponderală de tip lent ascendent şi scaun de consistenţă obişnuită. Masele fecale cresc ca volum, devin păstoase, cu aspect grăsos, lucios şi cu miros fetid. Steatoreea la unii copii este atît de pronunţată, încît grăsimile nedigerate parcă se „scurg" din orificiul anal, lăsînd pe scutece pete grăsoase. Unii din copii fac şi forma constipativă a bolii, dar scaunul rămîne polifecalic, fetid, cu multe grăsimi neutre.

Copiii mai mari, cu toate că mănîncă bine, fac deficit staturoponderal care progresează continuu, au abdomen mărit, se asociază semne de carenţă secundară de vitamine, în special liposolubile, carenţe minerale.

***Greutatea şi lungimea*** trebuie atent monitorizate, cu ocazia fiecarei vizite clinice, folosindu-se aceleaşi metode, preferabil de către acelaşi observator, pentru a minimaliza erorile. Elemente de alarmă în aprecierea retardului de creştere:

- *copil sub 5 ani:* scădere cu o percentilă, pe o perioada de 12-18 luni, necesită un plus de atenţie, o scădere cu două percentile necesită o reevaluare imediată;
- *copii între 5 şi 10 ani:* scăderea cu o percentilă presupune evaluare imediată;
- *la orice vîrstă:* mai puţin faţă de media înălţimii evaluate prin culoarul de creştere.

Atitudinea în faţa retardului de creştere: reevaluare atentă a managementului nutriţional, evaluarea statusului respirator, excluderea diabetului zaharat asociat FC, excluderea comorbidităţilor care pot conduce la faliment al creşterii (boala celiacă).

***Pubertatea.*** Elemente de alarmă în aprecierea retardului pubertar: lipsa semnelor pubertare la ambele sexe, în jurul vîrstei de 14ani, discordanţa în dezvoltarea semnelor pubertare; stadiul Tanner, volumul testicular şi velocitatea creşterii pentru baieţi, păr pubian şi axilar şi velocitatea creşterii la fete.

***Manifestările hepatobiliare*** se pot afişa din perioada neonatală prin „sindromul de bilă vîscoasă", cu icter colestatic prelungit. La copiii mai mari, cu vîrste de peste 3-5 ani, deşi rar, dar se poate asocia ciroza biliară

multilobulară, splenomegalie sau hipersplenism, ascită, esofago- şi gastroragie. La majoritatea pacienţilor, implicarea hepatobiliară devine clinic aparentă după prima decadă de viaţă. Debutul este de cele mai multe ori subclinic, decompensarea hepatică tradusă prin icter, ascită, encefalopatie, sindromul hepatopriv apărînd după o perioadă lungă de evoluţie. La nivelul veziculei biliare pot fi prezente litiaza biliară, cu o frecvenţă de 1-10%, putîndu-se complica cu: colica biliară, colecistită, obstrucţie biliară, microveziculă.

Una din variantele rare ale FC este hepatomegalia izolată, progresivă cu evoluţie pseudoneoplastică, limfadenita submandibulară, parotidita, stenoza şi atrezia intestinului subţire, polipoza şi pneumatoza intestinală. La circa 5-7% din copiii mai mari apar prolaps rectal, coproliţi. Sunt posibile dereglări electrolitice cu hipokaliemie severă şi alcaloză metabolică în perioadele calde ale anului.

***Afectările funcţiei reproductive*** devin evidente la adult. Bărbaţii suferă de azoospermie, leziuni prostatice, afectarea vezicu-lelor seminale, majoritatea fiind infertili. Sterilitatea printre femei este mai rară, determinată în general de modificările reologice ale glerei cervicale.

***Fertilitatea.*** La sexul feminin, aparatul reproductiv este normal dezvoltat din punct de vedere anatomic şi funcţional. Mucusul cervical, cu un conţinut redus în apă, poate stopa ascensiunea spermatozoizilor, suferinţa pulmonară cronică poate întîrzia menarha, iar la nivelul ovarelor se pot observa microscopic multiple chiste foliculare. Cu toate acestea, femeia cu FC poate rămîne gravida şi poade duce sarcina la termen, cu naştere normală.

La sexul masculin, sterilitatea prin azospermie obstructivă este prezentă la 98% dintre cazuri. Spermatogeneza este normală, putîndu-se recolta sperma prin aspiraţie de la capătul proximal al epididimului sau prin puncţie testiculară, în eventualitatea unei fertilizări „in vitro". Activitatea sexuală este normală.

**Manifestările osteoarticulare**

Osteoartropatia hipertrofică afectează peste 6% dintre bolnavi, este mai rară la copiii mici, fiind mai frecventă la sexul masculin (2/1) şi se manifestă prin: hipocratism digital, durere/tumefacţie, de obicei simetrică a articulaţiilor şi a segmentelor distale ale oaselor lungi, periostita segmentelor distale ale oaselor lungi.

Artrita din FC afectează peste 8,5% dintre bolnavi, după perioada de sugar, cu debut brusc în orice moment evolutiv, prin durere, tumefacţie şi uneori cu febră la un pacient care a avut o evoluţie relativ bună. Poate fi asociată cu un rash maculopapular, eritem nodos şi ocazional rash vasculitic. Nu se asociază cu exacerbările sau cu dereglarea funcţiei pulmonare. Poate fi mono- sau poliarticulară, afectînd articulaţiile mari şi mici, fiind însă mai frecvente la genunchi, gleznă, articulaţia mîinii, cot şi omoplat.

Vasculita este rară, se poate asocia cu deteriorarea funcţiei pulmonare şi artropatia, iar debutul este după vîrsta de 9 ani, afectînd mai frecvent gambele. Se manifestă sub forma unui rash purpuric, afectînd şi alte organe în afara tegumentelor, putînd fi fatală în afectarea cerebrală.

Din ***semnele asociate bolii*** se pot cita: manifestările cardiace (cardiomiopatia dilatativă, cordul pulmonar cronic, miocardita, pericardita), manifestările endocrine (diabetul zaharat, hiperaldosteronismul), eritemul nodos, osteoartropatiile, amiloidoza, parotidita.

**Particularităţile de vîrstă**

***Prenatal,*** la examenul ecografic se pot observa dilatări ale anselor intestinale, calcificări peritoneale, intestin fetal hiperecogen. La feţii cu FC, aceste manifestări se menţin pînă la naştere, iar la cei neafectaţi, dispar înainte de trimestrul III de sarcină.

***În perioada nou-născut şi sugar:*** ileusul meconial, falimentul creşterii chiar şi în absenţa steatoreei, icter prelungit cu caracter obstructiv, gustul sărat al sudorii, edemele hipoproteice, hiponatremie/hipokaliemie şi alcaloza metabolică – pseudosindrom de pierdere de sare (sindrom Bartter), hemoragii, peteşii (hipoprotrombinemie prin deficit de vitamina K), anemie hemolitica prin deficienţă de vitamina E, fontanelă bombată prin deficit de

vitamina A, fenomene de wheezing recurent, mîini „de spălătoreasă", tuse.

***Copilul mic:*** fenomene astmatice, polipi nazali, sinuzite recurente, prolaps rectal, dureri abdominale cu caracter cronic (sindrom de obstrucţie intestinală distală), fenomene de prostraţie şi deshidratare prin şoc de căldură, în anotimpul cald.

***Copilul mare şi adolescentul:*** hepatomegalie, hipertensiune portală (prin ciroză biliară), pancreatite recurente (în special la cei cu insuficienţă pancreatică), pubertate întîrziată, intoleranţă la glucoză/diabet zaharat insulino-necesitant.

**Diagnosticul** FC se stabileşte pe baza criteriilor clinico-anamnestice caracteristice şi apoi este confirmat prin testul sudorii sau testarea genetică.

**Testul sudorii** ramîne *„standardul de aur"* în diagnosticarea bolii. Evaluează concentraţia de ioni de clor şi sodiu din sudoare. Prin metoda biochimică Gibson-Chooke, valori normale ale electroliţilor în sudoare se consideră <40 mMol/l; valori pozitive (copii > 60 mMol/l adolescenţi şi adulţi tineri >70mMol/l), iar valorile între 40-60 mMol/l – se repeta obligatoriu şi se interpretează în context clinic.

*Testul sudorii la concentraţia de Cl* se repetă de 3 ori la intervale de 1 zi. Concentraţia ionilor de Cl în sudoare este influenţată de gradul transpiraţiei, astfel că transpiraţia abundentă arată un test fals negativ, iar lipsa transpirului – test fals pozitiv. Testul clorizilor sudorii poate fi fals pozitiv în: diabetul insipid, insuficienţa suprarenală, displazia ectodermală, în deficitul de glucozo-6-fosfatază, în glicogenoză, hipoparatiroidism, fucomatoză. În toate suferinţele enumerate concentraţia ionilor de Cl este majorată, dar nu atinge valori necesare pentru a diagnostica o mucoviscidoză. Testul sudorii se efectuează după a 7-a zi de viaţă a unui copil cu masa peste 3000g.

**Testarea genetică** are rol important în detectarea unor mutaţii cu implicaţii importante în determinismul anumitor fenotipuri. Cea mai bună corelaţie între genotip şi fenotip este legată de funcţia pancreatică. Mutaţiile cele mai frecvente au fost clasificate în doua categorii: cele care determină insuficienţa pancreatică şi cele care se asociază cu funcţie pancreatică normală (denumite „pancreatic sufficient", PS). Persoanele fără afectare pancreatică au, de obicei, una sau doua alele mutante de tip PS, ce sunt dominante în ceea ce priveşte fenotipul pancreatic. *Testarea genetică* este testul iniţial de diagnostic, în cazurile:

- diagnosticarea ***in utero*** a feţilor cu risc crescut;
- testarea prenatală a feţilor cu risc scăzut, dar cu imagini ecografice sugestive pentru boală;
- *screening*-ul nou-născuţilor;
- testarea sugarilor simptomatici (cu ileus meconial), care sunt prea mici pentru a produce un volum adecvat de sudoare;
- testarea unei persoane simptomatice care are rude cu mutaţii CFTR identificate.

Un test genetic negativ pentru mutaţiile ţintite nu poate exclude boala. Deoarece în prezent sunt descrise peste 1000 mutaţii. *Colegiul American de Genetică Medicală* recoman-dă *screening*-ul purtătorilor utilizînd un panel care pune în evidenţă 23 mutaţii, în care sunt incluse majoritatea mutaţiilor ce au o frecvenţă mai mare de 0,1% în populaţia generală din SUA.

**Testele pentru determinarea insuficienţei pancreatice** includ: determinarea imunoenzimatică a elastazei-1 în masele fecale, examenul coprologic şi lipidograma.

***Determinarea imunoenzimatică a elastazei-1 în masele fecale*** denotă gradul insuficienţei exocrine a pancreasului, posedă o specificitate de 100% şi sensibilitatea de 93%. Insuficienţa funcţiei exocrine a pancreasului este stabilită în cazul reducerii < 200 mcg/ml, iar rezultatele nu depind de administrarea substituenţilor enzimatici.

***Examenul coprologic*** scaunul poate avea aspect lutos, steatoreic (4-5 g/zi), în special prin majorarea nivelului de lipide neutre (absenţa lipazei pancreatice). Sunt evidenţiate fibre musculare nedigerate (deficitul tripsinei).

***Lipidograma*** constituie determinarea spectrului de lipide în masele fecale, prin elucidarea cantităţii totale de lipide şi fracţiilor acestora (fosfolipide, monogliceride,

colesterol, coprosterol, digliceride, acizi graşi neesterificaţi, trigliceride şi coprostanon).

***Dozarea tripsinei în fecale*** arată lipsa tripsinei, datorită căreia scaunul are miros de „şoarece".

***Hemoleucograma*** este relevantă în cazul puseelor infecţioase prin schimbările caracteristice proceselor inflamatorii, dar şi cronice, adesea sunt prezente semnele anemiei carenţiale.

***Testele biochimice*** sunt informative chiar din primele zile prin hiperbilirubinemie directă, reducerea ionilor de Cl, hipoproteinemie. Este necesară evaluarea glicemiei, transaminazelor, nivelul protrombinei, fibrinogenul, colesterolul, trigliceridele, feritina, proteina totală, albuminemia.

***Examenul ecografic al cavităţii abdominale*** arată schimbări din partea pancreasului şi rareori - steatoză hepatică.

***Radiografia panoramică a abdomenului*** – în ileusul meconial se vizualizează bule aerice, iar în regiunea mezogastrică – la locul de ocluzie - fenomenul de „sticlă mată".

***Irigoscopia cu contrast*** în ileusul meconial depistează un microcolon. La copiii mai mari, relieful mucos este denaturat, se vizualizează pseudodiverticuli şi o abundenţă de mucus intestinal.

***Examenul radiologic al cutiei toracice*** este necesar pentru diagnosticul şi evoluţia manifestărilor pulmonare. Copiii cu FC prezintă îngroşări peribronşice difuze, emfizem pulmonar, atelectazii, bronşectazii.

***Spirografia*** arată asocierea tulburărilor respiratorii de tip obstructiv şi restrictiv.

***Examenul radiologic radiocarpal*** pentru aprecierea vîrstei osoase (biologice).

***Examenul bacteriologic şi micologic al sputei cu antibioticogramă*** pentru diferenţiere şi aprecierea tacticii de tratament.

***Determinarea electroliţilor în unghii, fire de păr, secretul bronşic, salivă.***

***Examenul histologic al mucoasei intestinale*** nu este specific, dar se prezintă cu o majorare evidentă a celulelor „în coîbă".

***Aprecierea Ig A, M, G, E totale*** pentru diferenţierea statutului imun.

***Examenul ecografic cardiac*** la copiii mai mari în cazul evoluţiei grave pentru aprecierea insuficienţei cardiace.

***Tomografia computerizată a toracelui, organelor cavităţii abdominale, sinusurilor paranazale*** este necesară pentru diferenţierea diagnostică a manifestărilor pulmonare, sinuzale, cît şi a celor digestive.

***Echilibrul acido-bazic*** arată hipocloremie, alacaloză metabolică, hiponatriemie.

***Examenul radiologic al sinusurilor paranazale*** pentru evaluarea sinusitelor, care pot complica boala.

***Examenul ecografic prenatal*** (dilatări ale anselor intestinale, calcificări peritoneale, intestin fetal hiperecogen) poate diagnostica boala în 98-100% cazuri începînd deja cu săptămîna a 11-12-a de sarcină.

**Tratamentul**

***Regimul igieno-dietetic*** trebuie să suplinească un aport energetic ce depăşeşte cu 20-50% normele vîrstei aplicînd o dietă supradozată cu proteine şi normală pentru rata de lipide. În mediu un copil cu FC necesită 150-200 kal\kgc\zi, dintre care proteinele constituie 5-6g\kgc, glucidele – 20-25g\kgc. Pentru copilul sugar sunt efective amestecurile lactate cu trigliceride uşor asimilabile (*„Alfare"*), pentru copilul mai mare – cocteilurile lactate cu doze mari de glucide (*„Clinutren Junior"*), produse Nestle.

***„Clinutren junior"*** este o formulă de lapte cu valoare energetică mare (1ml=1kcal) şi o sursă eficientă şi calitativă de proteine (50% proteine de zer), ce asigură creşterea şi dezvoltarea armonioasă a copilului cu vîrsta mai mare de 1 an. Are gust plăcut de vanilie şi poate fi utilizat inclusiv pentru alimentarea enterală. Este unica formulă ideal balansată calorică şi nutritivă din Republica Moldova, predestinată susţinerii nutritive pentru copiii (1-10 ani).

Regimul hidric la aceşti copii trebuie majorat pînă la 2-3l în zi (în corespundere cu vîrsta).

Pentru perioadele calde ale anului şi în caz de febră, pentru a preveni starea de şoc se indică a majora cantitatea de sare în alimentaţie de la 1 pînă la 4 g/zi. Asistenţa nutriţională poate fi propusă cînd condiţiile

nu asigură un echilibru staturoponderal satisfăcător, mai ales în caz de insuficienţă respiratorie avansată cînd trebuiesc indicate produse dietetice hipercalorice bogate în grăsimi şi proteine. Dacă astfel de suplimentare se dovedeşte a fi ineficientă, se trece la alimentare enterală prin sondă gastrică sau gastrotomie. Nutriţia parenterală se acceptă în cazuri excepţionale la copiii malnutriţi, pentru care se planifică transplantul.

Diagnosticul de FC impune o strictă supraveghere la dietetician:

- în primele 12 luni după diagnostic, cel puţin
  1 dată pe lună;
- apoi, cel puţin o dată la trei luni;
- frecvenţa controalelor clinice depinde de statusul clinic, controlul malabsorbţiei şi curba ponderala.

***Ameliorarea digestiei lipidelor şi tratamentul insuficienţei pancreatice*** este în funcţie de vîrstă. Potrivit recomandărilor ESPGHAN, copiii cu FC sunt alimentaţi cu lapte matern numai în primele 4-6 luni, iar susbstituţia fermenţilor pancreatici se efectuează conform recomandărilor lui J. M. Littlewood şi S. P. Wolfe (2000) şi aprobate de către Consensul European pentru terapia de substituţie cu fermenţi pancreatici în FC, 2002, de preferinţă fiind enzimele **Pangrol®, Mezim® forte 10000.**

**Pancreatină (Pangrol®)**

*Forma de livrare*

- capsule 10 000, 25 000 UI.

*Doza:*

- dozarea preparatului este în funcţie de vîrsta copilului, caracterul alimentaţiei şi gradul de steatoree (vezi tabelul 3).

**Tabelul 3.**

*Pentru a facilita utilitatea practică recomandăm următoarele dozări de enzime pancreatice, la copii cu insuficienţă pancreatică exocrină*

| Grupul de vîrstă | Doza | Ajustarea dozei |
|---|---|---|
| **Sugari** | **2000-4000** PhEurU lipază/120 ml de amestec lactat sau la fiecare alimentare | măriţi cu 2000-2500 U de lipază la fiecare alimentare, dacă creşte volumul ingerat sau dacă revin simptomele malabsorbţiei |
| **Copii < 4 ani** | **1000-2000** PhEurU lipază/kg/priză alimentară | Gustări: jumătate din doza pentru o masă normală |
| **Copii > 4 ani** | **500-2000** PhEurU lipază/kg/priză alimentară | |

***Antibioterapia,*** în FC, are ca obiective majore: profilaxia, eradicarea şi controlul infecţiei rerspiratorii cu diferiţi germeni, în special: infecţia pulmonară şi endobronşică cu *Stafilococ auriu coagulaza pozitiv, Hemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia.*

***Principiile generale de antibioterapie:***

- tratament agresiv de la început;
- doze administrate mai mari decît în alte afecţiuni, ghidate de antibioticogramă;
- cure prelungite de 3-4 săptămîni;
- în caz de exacerbare se iniţiază cu tratament intravenos, în asociere cu antibiotice în aerosoli

**Tabelul 1.**

*Antibioticele de elecție, în fibroza chistică.*

| Antibioticul | Doza | Cale de administrare |
|---|---|---|
| **Augmentin** | 50 mg/kgc/zi, în 2 prize, 1 lună | *per os* |
| **Claritromicină** | 15mg/kgc/zi, în 2 prize, 10 zile | *per os* |
| **Rifampicină** | 20 mg/kgc/zi, în 2 prize, 14 zile | *per os* |
| **Clindamicină** | 40 mg/kgc/zi, în 3-4 prize, 14 zile | *per os, i/v* |
| **Cefuroxime** | 150 mg/kgc/zi, în 2-3 prize, 14 zile | *i/v* |
| **Ciprofloxacină** | 20 mg/kgc/zi, în 2 prize, 14 zile | *per os, i/v* |
| **Ceftazidime** | 100-150 mg/kgc/zi, în 2-3 prize, 14-21 zile | *i/v* |
| **Colistin** | 100000U/kgc/zi, în 4 prize, 14 zile | *i/v* |
| **Amikacină** | 15-30 mg/kgc/zi, în 2 prize, 14 zile | *i/v* |
| **Tobramicină** | 10 mg/kgc/zi, în 1-2 prize, 14 zile | *i/v* |
| **Tobi** | 2×300mg/zi | *aerosoli* |
| **Meropenem** | 20-30mg/kgc/doză, în 3 prize, 14-21 zile | *i/v* |
| **Gentamicină** | 7,5-10 mg/kgc/zi, în 1-2 prize, 14 zile | *i/v* |
| **Linezolid** | 10mg/kgc/doză, 2 în prize, 14-21 zile | *i/v* |

***Suplinirea cu vitamine, săruri minerale şi microelemente*** trebuie să fie un principiu protejat al copilului cu FC.

***Suplinirea vitaminică*** trebuie să fie sistematică pentru vitaminele liposolubile. Conform Recomandărilor Consensului European pentru terapia de substituţie cu fermenţi pancreatici în FC, 2002, Vitaminele A, D, E, K (vezi „Malabsorbţia vitaminelor").

***Tratamentul creşterii exuberante a microflorei condiţionat patogene***

*Bifi-form* posedă potenţial reglator în raport cu microbiocenoza intestinului subţire (*Bifidobacterium longum BB46*) şi colonului (*Enterococcus faecum SF68*), are capsulă acidorezistentă solubilă doar la un pH intestinal de 6,8. *Bifi-form* este adaptat şi bine tolerat de copiii de orice vîrstă, fiind introdus în Baza de date Europeană a produselor inofensive, fără gluten.

**Bifi-form**

*Forma de livrare*

– capsulele enterosolubile.

*Doza*

- 1 an – 1/3 capsulă, *per os*, 2 prize, 10 zile.
- 1 -2 ani – ½capsulă, *per os*, 2 prize, 10 zile.
- 2-3 ani -1 capsulă, *per os*, 2 prize, 10 zile.

**Tratamentul poluării bacteriene**

**Stopdiar (Nifuroxazid)** este un antiseptic intestinal cu spectru larg, care se absoarbe foarte puţin din lumenul intestinal, are acţiune locală, inhibînd flora condiţionat patogenă.

**Stopdiar**

*Forma de livrare:*

– comprimate 100 mg N24;

– suspensie buvabilă 220 mg/5ml.

*Doza*

- 2-6 luni: 2,5 ml, *per os*, 2 prize;
- 6 luni – 6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 5 ml, *per os*, 4 prize ***sau***
- 200 mg (2 comprimate), *per os*, 4 prize.

*Durata terapiei:* 7 zile.

**Espumisan® (Simeticona)** este un polidimetilsiloxan, ce preîntâmpină formarea bulelor de gaz şi provoacă dispersarea celor deja formate în mucus şi conţinutul gastrointestinal. Gazele eliberate pot să se absoarbe în peretele intestinal, de asemenea să se elimine sub acţiunea peristaltismului

intestinal. Acţiunea simeticonei are un caracter pur fizic, el nu participă în reacţii chimice şi este inert din punct de vedere farmacologic şi fiziologic.

**Espumisan®**
*Forma de livrare:*
– 40mg/ml emulsie orală;
– capsule moi (simeticonă 40 mg).
***Notă:*** 1 ml emulsie orală (25 picături) conţine 40 mg simecotină şi excipienţi.
*Doza:*
- *sugari:* 1 ml (25 picături), administrată cu biberonul sau cu linguriţa înainte sau după fiecare alăptare.
- *1-6 ani:* 1 ml (25 picături), în 3-5 prize.
- *6-14 ani:* 1-2 ml (25-50 picături) administrată în 3-5 prize zilnice.
- *adolescenţi:* 2 ml/zi (50 picături), în 3-5 prize, ***sau***
- *>6 ani:* 2 capsule (80 mg), *per os*, 3-4 prize.

**Tratamentul metabolismului proteic** prevede administrarea levocarnitinei, un aminoacid ce favorizează oxidarea acizilor graşi, metabolizarea aerobă a glucidelor şi creşte viteza procesului de fosforilare oxidativă.
**Inestom® (L – carnitin)**
*Forma de livrare:*
*Forma de livrare:*
– soluţie orală 1g/10ml N10;
– soluţie injectabilă 1g/5ml N5.
*Doza:*
- < 2 ani: 150 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- 2-6 ani: 100 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 75 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize,

***sau***

- < 12 ani: 50-100 mg/kgc/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize;
- > 12 ani: 1-3 g/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize.

**Trimetabol®**
*Forma de livrare:*
– pulbere şi solvent pentru solutie orală.
*Doza:*
- <3 ani: 2,5 ml, *per os*, 3 prize.
- 3-6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize.
- >6 ani: 5-10 ml, *per os*, 3 prize.

În cazul malabsorbţiei intestinale secundare, ca consecinţă a lezării mucoasei intestinale este recomandat acidul folic.
**Folacin (Acid folic)**
*Forma de livrare:*
– comprimate 5 mg.
*Doza:*
- nou-născuţi: 0,1 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- < 4 ani: 0,3 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- > 4 ani: 0,4 mg/zi, *per os*, 3 prize.

**Reechilibrarea hidroelectrolitică şi nutriţională** necesită aport venos, prin soluţii ce cresc volumul circulant al sîngelui şi suplinesc echivalentul oncotic al plasmei. Unor astfel de condiţii corespunde:
- *albumina 5, 10 %* (10 ml/kgc/zi);
- *plasma* 10 ml/kgc/zi;
- *Infesol 40, 100.*

**Infesol® 50, 100,** volumul administrat trebuie individualizat.
- 1,5-2,5 g aminoacizi/kgc/zi;
- doza maximă: 60 ml/kgc/zi.

**Tratamentul chirurgical**

Se aplică în cazul invaginaţiei, ileusului meconial, echivalentului ileusului meconial, pentru înlăturarea coproliţilor.

**Vaccinarea** este esenţială pentru copiii cu FC. Anual trebuie efectuată vaccinarea antigripală, începînd chiar cu vîrsta de 1 an.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu astmul bronşic, bronşiectazii, bronşiolită, boala celiacă, patologii asociate cu retard ponderal.

**Pronosticul** s-a ameliorat în ultimele decade, deşi FC rămîne o afecţiune ce scurtează durata de viaţă a pacientului, fără un tratament curativ. Vîrsta medie de supravieţuire este de 36 de ani. Severitatea bolii pulmonare determină prognosticul, însă prin strategiile curente de tratament, 80% dintre pacienţi ating perioada de adult.

# Sindromul Zollinger-Ellison

**Definiţie**

***Sindromul Zollinger-Ellison*** (SZE) este o tumoare cu celule non-beta insulare pancreatice, secretoare de gastrină, determinînd ulcerarea mucoasei gastrice.

**Epidemiologie**

Incidenţa SZE este 0,1-1% din totalul pacienţilor cu ulcer duodenal, din Statele Unite, în Suedia este de 1-3 cazuri/anual la 1 mln de pacienţi, în Irlanda 0,5 cazuri/anual şi în Danemarca 0,1-0,2 cazuri/anual.

Deşi MEN1 are o distribuţie egală de sex, SZE are o preponderenţă uşoară a genului masculin 1,3:1. Vârsta medie de debut este de aproximativ 40 ani, fiind mai tânără, în MEN1, doar aproximativ în 3% cazuri debutează înainte de vârsta de 20 ani şi în 7% după vârsta de 60 ani.

**Etiologie**

Sindromul Zollinger-Ellison în 75% apare spontan, iar 25% se asociază cu MEN-I,(sindromul de neoplazie endocrina multipla tip I) un sindrom transmis autosomal dominant, cauza defectului genetic fiind neelucidată.

**Patogeneza**

Simptomele SZE sunt secundare hipergastrinemiei, care determină hipertrofia mucoasei gastrice şi creşterea numarului şi volumului celulelor parietale secretoare de acid gastric. Cantitatea mare de acid afectează mucoasa gastrică, favorizînd formarea ulcerelor. Malabsorbţia în SZE este multifactorială, fiind cauzată de lezarea directă a mucoasei gastrice de către acid, de inactivarea enzimelor pancreatice şi de precipitarea sărurilor biliare.

**Morfopatologie**

Tumorile primare sunt localizate în duoden (vezi figura 1), pancreas şi nodulii limfatici abdominali, dar se pot observa şi localizari ectopice: cardiace, ovariene, biliare, hepatice sau renale.

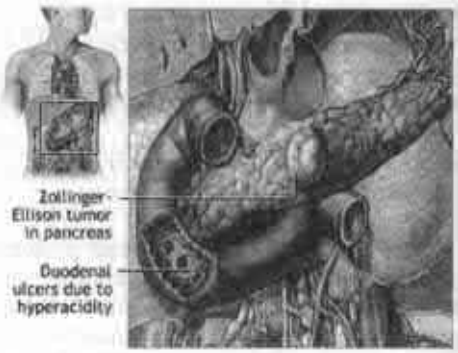



**Fig. 1.** *Sindromul Zollinger-Ellison.*

**Manifestările clinice** sunt dominate de simptomatologia ulcerului gastric şi diaree, în asociere cu un polimorfism endocrin şi manifestări generale, ca: fatigabilitate, retard ponderal.

*Manifestările ulceroase:* dureri epigastrice (75% cazuri), ce variază de la o senzaţie de arsură epigastrică (44%), pînă la dureri pronunţate, cu caracter colicativ, fără periodicitate şi fără calmare postprandială, însoţite de greaţă şi vărsături abundente (17%), uneori hemoragie gastrointestinală (25%), caracteristice ,în special, bărbaţilor.

*Diareea* (73% cazuri) evoluează în puseе acute, cu scaune diareice apoase sau steato-reice, iar perioadele de remisiune sunt lungi, caracteristice pentru MENI şi genul feminin.

Pacienţii care asociază MENI prezintă şi hiperparatiroidism, nefrolitiază, hipercalcemie, disfuncţii ale glandei pituitare.

**Diagnosticul** în sindromului Zollinger-Ellison este fundamentat pe anamneză şi manifestările clinice: *ulcer rezistent la tratament; ulcere recurente după intervenţia chirurgicală; ulcere localizate anormal în tractul gastrointestinal; ulcere multiple; ulcere însoţite de diaree.*

***Nivelul seric de gastrină.***

*Hipergastrinemia* > 100 pg/ml este frecvent determinată, în alte entităţi decât SZE, de exemplu, terapia cu IPP sau H2-blocatori, post-vagotomie, insuficienţa renală şi gastrita cronică atrofică.

*Hipergastrinemia* > 1000 pg/ml cu pH gastric acid (pH <2) sugerează diagnosticul de SZE şi obligatoriu trebuie precizat localizarea tumorii şi teste suplimentare pentru a exclude MEN1.

Însă, frecvent, nivelurile apreciabile sunt între 100-1000 pg/ml, din aceste considerente testarea se va efectua în 3 zile.

*Hipergastrinemia* <1000 pg/ml necesită teste de provocare, testul de prima linie este cel cu secretină şi, apoi, testul cu calciu (în cazul în care testul cu secretină este negativ).

**Testul de provocare cu secretină** prevede administrarea secretinei 2U/kgc, *i/v*, timp de 30-60 secunde şi colectarea de sînge pentru a aprecierea nivelul de gastrină imediat înaintea injectării secretinei, la 2 şi 5 minute după aceea şi la intervale de 5 minute pe o perioadă de 30 de minute.

*La persoanele sănătoase şi la pacienţii cu ulcer duodenal,* secretina fie nu produce modificări, fie produce doar o mică scădere sau o mică creştere a nivelului gastrinei serice.

*La pacienţii cu gastrinom* se determină o creştere substanţială a nivelului gastrinei serice, astfel după 5 minute, creşte cu cel puţin 200 ng/L, revenind apoi gradat la nivelul din înaintea administrării, în decurs de 30 de minute.

**Testul de provocare cu calciu.** Probele de ser pentru determinarea gastrinemiei se recoltează înainte şi la intervale de 30 minute pe o durată de 4 ore, după iniţierea unei perfuzii i/v de 3 ore cu o rată constantă cu gluconat de calciu (5 mg/kgc/h).

*La pacienţii cu SZE,* concentraţiile serice ale gastrinei cresc, de regulă, faţă de nivelul bazal de gastrină cu peste 400 ng/L.

**Examenul endoscopic** evidenţiază ulcere duodenale şi hipertrofia mucoasei gastrice (vezi figura 2).

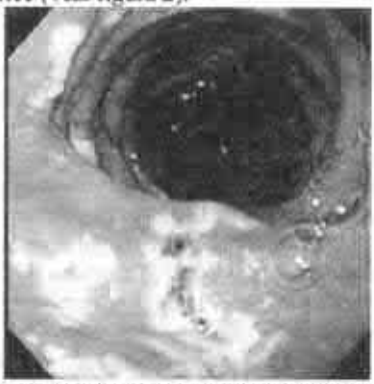


**fig.2.** *Aspectul endoscopic al ulcerului în ZES.*

**Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară** apreciază localizarea tumorilor, chiar şi acelor mici şi a metastazelor.

**Tratamentul** constă în diminuarea secreţiei gastrice şi rezecţia chirurgicală a tumorii.

**Tratamentul medicamentos** prevede administrarea IPP, în doze duble (*vezi capitolul „Ulcerul gastric şi duodenal"*). Dacă s-a obţinut inhibiţia acidă completă doza se reduce cu 50%. Dacă debitul acid bazal este pînă la 10mEq/h, pacientul este menţinut pe această doză, în caz contrar dozele rămîn duble. Controlul dozelor se efectuează 1dată/6luni, la necesitate mai frecvent.

**Tratamentul chirurgical** constă în rezecţia tumorilor secretoare. Pacienţii cu SZE fără metastaze hepatice sau contraindicaţii chirurgicale necesită rezecţia tumorilor datorită riscului crescut de generalizare.

**Complicaţiile**

Mai puţin de 5% dintre pacienţi vor dezvolta o complicaţie, ca: obstrucţia gastrică sau stricturi esofagiene. Ulcerele se pot complica cu hemoragie, exteriorizată prin hematemeză sau hematochezie. Diareea poate induce dereglări hidro-electrolitice, cu manifestări de hipokalemie.

**Pronosticul**. Actual, mortalitatea şi morbiditatea în SZE este diminuată datorită terapiei eficiente a ulcerului gastric şi/sau duodenal, însă tumorile cu diametru peste 2-3 cm şi metastazele din ganglionii limfatici sau ficat au un prognostic mai rezervat.

# Deshidratarea şi dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic

**Definiţie**

***Deshidratarea*** este dereglarea echilibrului hidric şi electrolitic, ce determină modificări în echilibrul acido-bazic al organismului.

**Etiologie**

Deshidratarea poate fi rezultatul unui aport insuficient de lichide sau al unor pierderi crescute.

***Aportul deficitar*** este întîlnit mai frecvent printre copiii neglijaţi, în come, la copiii cu vicii anatomice ce împiedică aportul adecvat de lichide.

***Pierderile excesive*** sunt cele mai frecvente cauze ale deshidratării şi se pot realiza la nivel digestiv, renal şi cutanat.

*Cauze digestive*: diareea acută, vărsăturile frecvente şi/sau incoercibile, fistulele digestive.

*Cauze renale:* tubulopatiile, uropatiile obstructive, administrarea îndelungată a diureticilor, insuficienţa corticosuprarenală.

*Cauze cutanate:* hipertermia, combustiile.

**Patogeneza**

În patogeneza deshidratării un rol primordial îl deţine nivelul ionilor de sodiu ($Na^+$) inducînd deshidratare izotonă (izonatremică), hipotonă (hiponatriemică) sau hipertonă (hipernatriemică).

***Deshidratarea izotonă*** (80%) constituie pierderea unei cantităţi proporţionale de apă şi electroliţi, cu impact similar asupra spaţiului lichidian intra- şi extravascular.

***Deshidratarea hipotonă*** (5-10%) constituie pierderea unei cantităţi mai mare de Na comparativ cu apa şi electroliţi, instalîndu-se hiponatremie intravasculară, ce agravează şi mai mult hipovolemia dèjà existentă.

Hiponatremia poate fi cu hipovolemie, normovolemie şi hipervolemie.

***Hiponatremia cu hipovolemie*** constituie pierderea natriului, însoţit de micşorarea volumul sîngelui circulant.

***Hiponatremia cu normovolemie*** constituie pierderea natriului, însoţit de volum circulant fiziologic.

***Hiponatremia cu hipervolemie*** constituie pierderea natriului, însoţit de creşterea volumului sîngelui circulant.

*Viteza de corecţie* a unei deshidratări hiponatremice severe trebuie să fie de aproximativ 10 mEq/l/24 ore, deoarece corecţia prea rapidă (mai rapid decît 2 mEq/l/h) determină sechele neurologice pe termen lung, ca urmare a mielinolizei pontine.

***Deshidratarea hipertonă*** (5-10%) constituie pierderea unei cantităţi mai mare de apă şi electroliţi, comparativ cu pierderea de Na, astfel apa trece în mod pasiv către interstiţiu şi spaţiul intravascular, prevenind apariţia semnelor clinice de colaps circulator.

*Viteza de corecţie* a unei deshidratări hipernatremice severe trebuie să fie lent, pe o durata de 48-72 ore, deoarece corecţia prea rapidă determină edemul cerebral cu risc letal.

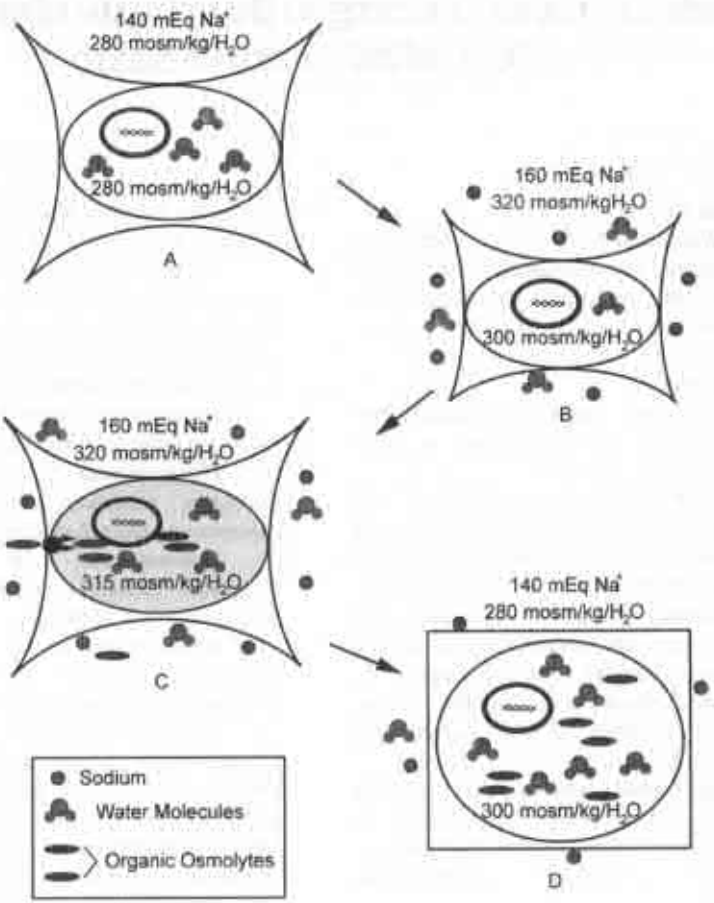



**fig. 1.** *Fiziopatologia hipernatriemiei.*

**Manifestările clinice** sunt variabile, în funcție de vîrsta copilului, de volumul pierderilor şi uneori de etiologie. În cazul deficitelor de:

- **<5%** semne clinice discrete;
- **5-10%** semnele clinice progresează;
- **10%** apar semne de alterare a circulației periferice (prima fază a şocului hipovolemic);
- **15%** se instalează şocul hipovolemic sever;
- **20%** se consideră incompatibile cu viața.

**Tabelul 1.**

*Evaluarea gradului de deshidratere acută, după Steiner et al., 2004*

| CATEGORIE DE VÎRSTĂ | DESHIDRATARE UŞOARĂ | | DESHIDRATARE MODERATĂ | | DESHIDRATARE SEVERĂ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pierderea ponderală | Deficitul lichidian | Pierderea ponderală | Deficitul lichidian | Pierderea ponderală | Deficitul lichidian |
| Sugari <10kg | 5% | 50 ml | 10% | 100 ml | 15% | 150 ml |
| Copii >10kg | 3% | 30ml | 6% | 60ml | 10% | 100 ml |
| **Aspect general** | Normal | | Însetat, iritat, agitat | | Foarte iritabil sau letargic | |
| **Timpul de reumplere capilară** | 2-3 secunde | | 3-4 secunde | | >4, extremităţi reci | |
| **Puls** | Normal | | Rapid | | Accelerat şi filiform | |
| **Presiunea arterială** | Normală | | Normală sau uşor scăzută | | Hipotensiune, în şoc – prăbuşire | |
| **Frecvenţa respiraţiei** | Normală | | Profundă, uneori rapidă | | Profundă, polipnee | |
| **Setea** | Uşoară | | Moderată | | Intensă | |
| **Mucoasele** | Normale | | Uscate | | Fisurate, „prăjite" | |
| **Lacrimile** | Prezente | | Scăzute | | Absente | |
| **Ochii** | Normali | | Încercănaţi | | Ochii înfundaţi în orbite | |
| **Fontanela anterioară** | Normală | | Normală sau deprimată | | Sever deprimată | |
| **Jugulara externă** | Vizibile în decubit dorsal | | Vizibile numai după compresie supraclaviculară | | Nu sunt vizibile nici după compresie | |
| **Pliul cutanat** | Normal | | Leneş | | Persistent | |
| **Diureza** | Normală | | Oligurie | | Oligurie/Anurie | |
| **Densitatea urinară** | ≤ 1020 | | > 1020 | | | |

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** poate remarca o hemoconcentraţie, tombocitoză, leucocitoză cu deviere spre stînga, VSH accelerat.

***Ionograma şi echilibrul acido-bazic*** sunt examinările esenţiale, pentru aprecierea gradului de severitate a dereglărilor hidrice, electrolitice şi acido-bazice.

***Metoda ASTRUP***, descrisă primar de medicul danez P. Astrup, în timpul epidemiei de poliomielită (1952/53), redă valorile gazelor sanguine prin 3 picături de sînge, evaluînd oxigenarea ţesuturilor, echilibrul acido-bazic şi opţional ionograma (vezi tabelul 2).

- **$PO_2$** – *presiunea parţială a oxigenului* arată nivelul de oxigenare în organism.
- **$PCO_2$** – *presiunea parţială a dioxidului de carbon* indică gradul de $CO_2$ de producţie sau de eliminare prin intermediul ciclului respirator.
- **pH-ul sîngelui arterial**: acidoză pH <7,35; alcaloză pH> 7,45 (< 7.2 = coma; <6.8 / >7.8 = deces).
- **$SaO_2$** - saturaţia în oxigen
- **$HCO_3$** – bicarbonat (HCO3↑ alcaloză metabolică; HCO3↓ acidoză metabolică)

**Tabelul 2.**

*Parametrii echilibrului acido-bazic.*

| | |
|---|---|
| **$PO_2$** | 75-100 mm Hg |
| **$PCO_2$** | 35-45 mm Hg |
| **pH-ul** | 7,38-7,42 |
| **$SaO_2$** | 94% -100% |
| **$HCO_3$** | 22-26 mEq / L<br><1an = 18,5-24,2 mmol/l<br>>1an = 21-28 mmol/l |
| **BE** | n-n: (-10) - (-2) mmol/l<br>sugar: (-7) - (-1) mmol/l<br>copil: (-4) - (+2) mmol/l |
| **$Na^+$** | 135-145 mEq/l |
| **$K^+$** | 3,5-5 mEq/l |
| **Ca** | n-n: 1,02 ± 0,15 mmol/l<br>6 luni – 6 ani: 1,10 ± 0,06 mmol/l<br>7-12 ani: 1,12 ± 0,06mmol/l<br>13-16 ani: 1,08 ± 0,06 mmol/l |
| **Glucoza** | 3,5-5,5 g/l |

- **BE** – exces de baze (BE > 2 mEq/L alcaloză metabolică; BE < 2 mEq / L indică o acidoză metabolică)

**BE= 0,93 X ([$HCO_3$] – 24,4 + 14,8 X [pH - 7,4])**

***Examenul ecografic*** pentru diagnostic diferenţial şi excluderea patologiilor organice.

**Tratamentul** are ca scop primordial euvolemia, ce poate fi realizată pe cale orală (SRO) sau parenteral (*i/v*), în funcţie de: gravitatea deshidratării (vezi figura 2), toleranţa digestivă a copilului, starea de conştienţă, prin 2 etape:

- *etapa de rehidratare*;
- *etapa de întreţinere*.

## ETAPA DE REHIDRATARE

**Rehidratarea orală** se aplică în deshidratărea uşoară sau în deshidratarea moderată, în asociere cu rehidratarea parenterală. Volumul rehidratărilor orale se calculează după volumul de pierderi (vezi tabelul 1).

Soluţia de rehidratare orală conţine mai mult Na şi este folosită pentru completarea deficitelor instalate. Supele, sucurile, ceaiul etc. nu pot fi utilizate în calitate de soluţii pentru rehidratare. Acestea pot suplini volumul hidric, dar nu şi cel electrolitic.

*Organizaţia Mondială a Sănătăţii* recomandă o soluţie care conţine la 1 litru de apă: 3,5 g de clorură de sodiu, 2,5 g de bicarbonat de sodiu, 1,5 g de clorură de potasiu, 20 g de glucoza.

În lipsa SRO comerciale, soluţia de rehidratare poate fi pregătită la domiciliu, după reţeta:

- la 1 litru de apă fiartă răcorită, se adaugă:
  - 2 linguri de zahăr sau miere;
  - ¼ de linguriţă de sare de masă;
  - ¼ de linguriţă de bicarbonat de sodiu.
- dacă bicarbonatul de sodiu nu este disponibil, utilizaţi un alt sfert de linguriţă de sare;
- Înainte de-a oferi copilului, asiguraţi-vă că nu este mai sarată decît lacrimile.

***Cantităţile de lichide recomandate pentru rehidratarea orală***

| DESHIDRATAREA | |
|---|---|
| **uşoară** | **moderată** |
| 50 ml/kgc | 100 ml/kgc |
| 3-4 ore | |

***Metoda rehidratării orale***

1. Se administrează în cantităţi mici repetate: iniţial cîte 5-10 ml la fiecare 5-10 minute, apoi cantitatea se creşte treptat în funcţie de toleranţă.
2. Necesită să fie administrate cu linguriţa sau cu o seringă, pentru a putea doza mai bine şi pentru a evita efortul suplimentar din partea copilului.
3. La fiecare minut copilul trebuie să bea o linguriţă, dacă copilul vomită, se administrează o linguriţă la 5 minute. Dacă vărsăturile sunt severe, rehidratarea orală se sistează.
4. Volumul stabilit iniţial se suplimentează, pe parcursul terapiei, în dependenţă de volumul pierdut ulterior (*ongoing fluid-loss*), cu:
   - 2 ml/kgc pentru fiecare episod de vomă;
   - 10 ml/kgc pentru fiecare scaun apos.
5. Pînă la normalizarea tranzitului intestinal copilului ce-a suportat deshidratare trebuie să i se asigure un aport lichidian zilnic de 100 ml/kg.

**Rehidratarea parenterală** prevede completarea volumului vascular, în deshidratarea moderată şi severă.

Iniţial se administrează RL sau SF în „bolus" 20 ml/kgc, timp de 15-20 minute, dacă apoi manifestările clinice persistă manevra poate fi repetată. Necesităţile lichidiene în prima oră este de 40-60 ml/kgc, dacă volemia nu se restabileşte este recomandat administrarea unui coloid, ca albumina 5%, glucoză 5%, în cantitate de 10 ml/kgc sau sunt evaluate alte etiologii de şoc.

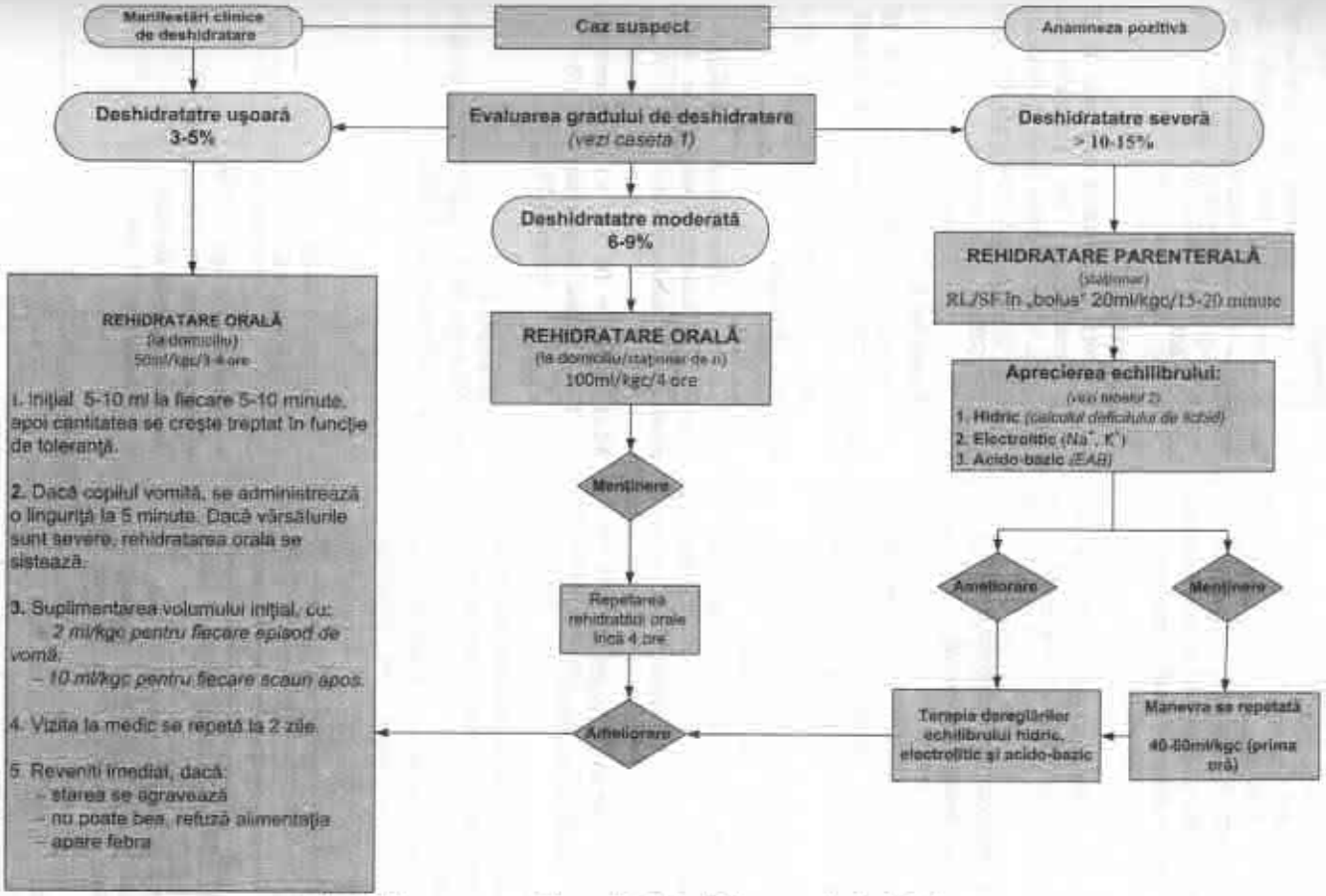



**fig. 2.** *Managementul de conduită al diferitor grade de deshidratare.*

Soluțiile de elecție în hipovolemie, sunt soluția Ringer lactat (RL) sau serul fiziologic (sol. NaCl 0,9% - SF).

- Ringer lactat soluție - 130 mEq/l
- 0,9% NaCl în apă - 154 mEq/l
- Glucoză 5% - 0 mEq/l
- 5% NaCl în apă - 855 mEq/l
- 3% NaCl în apă - 513 mEq/l
- 0,45% NaCl în apă - 77 mEq/l
- 0,2% NaCl în apă - 34 mEq/l

Ulterior rehidratarea parenterală este fundamentată pe datele EAB și ionogramei.

## *Rehidratarea parenterală în deshidratarea izotonă*

Din volumul restant ½ se completează în primele 8 ore, cealaltă jumătate, pe parcursul a următoarelor 16 ore (la fiecare 8 ore).

Dacă după primele 24 ore pierderile digestive continuă, ele trebuiesc corect măsurate, pentru a asigura echilibrul între aport și pierderi, înlocuirea acestora fiind făcută cu volume egale de lichide.

## *Rehidratarea parenterală în hipernatremii*

Tratamentul hipernatremiilor începe cu calcularea deficitului de lichid, care se poate aprecia după formula:

**Calculul deficitului de lichid** (DL) se bazează pe concentrația Na plasmatic (145mEq/l) și volumul total de apă (VTA), prin una din formule redate. La copii, VTA din greutatea corporală este de 60%, iar la sugari 80%.

**VTA = 0,6 (0,8) x greutatea corporală.**

**DL (în litri)** = [(nivelul curent de Na în mEq/L ÷ 145 mEq/L) - 1] x 0,6 x greutatea (în kg) **(VTA)**

**DL (în litri)** = [(nivelul curent de Na în mEq/L - 145 mEq/L) / 145 mEq/L)] x VTA

**DL (în litri)** = [1 - (145 mEq/L ÷ nivelul curent de Na în mEq/L)] x VTA

***Exemplul 1.***

Un copil cu greutatea corporală de **10 kg** și concentrația Na plasmatic de **160mEq/L.** Utilizînd prima formulă obținem:

**DL** = [(160 mEq/L ÷ 145 mEq/L) - 1] x 0,6 x 10 = **620ml**

***Exemplul 2.***

Un copil cu greutatea corporală de **15 kg** și concentrația Na plasmatic de **150mEq/L.** Utilizînd prima formulă obținem:

**DL** = [(150 mEq/L ÷ 145 mEq/L) - 1] x 0,6 x 15 = **310ml**

***Exemplul 3.***

Un copil cu greutatea corporală de **25 kg** și concentrația Na plasmatic de **160mEq/l.** Utilizînd prima formulă obținem:

**DL** = [(160 mEq/l ÷ 145 mEq/l) - 1] x 0,6 x 25 = **1550 ml**

Calculînd deficitului de lichid (DL), ulterior se calculează **Volumul de lichid necesar de administrat**

**VLA (în litri) = DL × [1 ÷ 1 - (concentrația Na în fluidul de înlocuire (mEq/l) ÷ 154mEq/l)]**

***Exemplu 1.***

**VLA (în litri)** = 1,55 × [1 ÷ 1 - (154 mEq/l ÷ 154 mEq/l)] = 1,55 l.

**Furosemid**

*Forma de livrare:*

- comprimate 40mg;
- soluție 40mg/2ml.

*Doza:*

- Inițial: 1-2 mg/kgc, *i/v, i/m;*
- Doza maximă: 6 mg/kgc/zi.

**Nou-născuții (<28 de zile)**

- 0,5-1 mg/kgc, *i/v, i/m.*

**Tabelul 2.**

*Conduita dezechilibrelor electrolitice şi acido-bazice.*

| ***Electrolitul*** mEq/l | ***Soluţiile recomandate*** | ***Durata restabilirii*** | ***Particularităţi*** |
|---|---|---|---|
| ***Na*** 135-145 | Na Cl 0,9% Albumină 5% | 24h | Din volumul restant ½ se completează în primele 8 ore, cealaltă jumătate, pe parcursul a următoarelor 16 ore (la fiecare 8 ore). |
| < 130 | Ringer lactat NaCl 0,9% NaCl 5% NaCl 3% | 24-48h | În caz de complicaţii (convulsii, comă), ½ din cantitatea totală de $Na^+$ se administrează în primele 8 ore de tratament obţinînd o creştere a natremiei cu 1-2 mmol/l.<br>Excludeţi hiponatremia distributivă, ce apare cînd concentraţia glucozei plasmatice este mai mare de 100 mg/dL. Fiecare creştere 100-mg/dL în nivelul de glucoză peste 100 mg/dl. duce la o scădere de 1,6 mEq/L a concentraţiei Na. |
| >150 | Ringer lactat Albumină 5% NaCl 0,45% NaCl 0,2% | 48-72h | În primele 8 ore se corectează ½ din deficitul lichidian instalat, cealaltă jumătate suplinindu-se în următoarele 16 ore, pe parcurs nivelurile serice de Na sunt monitorizate la fiecare 4ore. De obicei copiii cu deshidratare hipertonă se află în acidoză, în aceste cazuri soluţia de glucoză de 5% se adaugă la Na $HCO_3$ după formula respectivă.<br>În caz de edeme este necesară o restricţie în apă şi sodiu cu administrarea diureticelor de ansă (Furosemid). |
| ***Glucoză*** | Glucoză 10% Glucoză 25% | | În raport de 2:1 faţă de volumul de lichide administrat. |
| ***$HCO_3^-$*** 24-31 mEq/l | Hidrocarbonat de sodiu 4% | > 1 oră | Cantitatea de bicarbonat calculată se diluează în raport de 1:1 şi se administrează în perfuzii **lent, timp de cel puţin o oră**, pentru a evita hipernatremia, diminuarea presiunii intracraniene şi hemoragia intracraniană.<br>Iniţial, se recomandă de administrat ½ din deficitul de bicarbonat calculat, ulterior se repetă EAB şi se stabileşte dacă se administrează cealaltă porţiune (½). |
| ***K*** * 3,5-5 | Sub monitorizare ECG. După ce nivelul seric se stabilizează se trece la adminstrarea orală, care în funcţie de etiologie poate dura mai multe zile. | | |
| < 3 | KCl | | Tratamentul se face prin administrarea de KCl pe cale i/v (3-5 mmoli/kg/zi) sub monitorizare ECG. După ce nivelul seric se stabilizează se trece la adminstrarea orală, care în funcţie de etiologie poate dura mai multe zile. |
| > 5,5 | Calciu gluconic 10%, | 5 minute | Tratamentul cel mai eficient, deşi de scurtă durată, este administrarea *i/v* de calciu (calciu gluconic 10%.0,2-0,5 ml/kg pe parcursul a 2-5 minute (durata efectului: 30-60 minute), ulterior se pot administra Na $HCO_3$ în doză de 1-3 mmol/l timp de 3-5 minute, glucoză 0,5 g/kg cu 0,3 unităţi de insulină pentru fiecare gram de glucoză administrat pe parcursul a 2 ore. |

## *Rehidratarea parenterală în hiponatremii*

Tratamentul hiponatremiilor începe cu calcularea volumul necesar de sodiu (vezi tabelul 2), care se poate aprecia după formula:

**mEq Na** = [Na seric (dorit) - Na seric (măsurat)] x VTA

**1l SF = 154mEq sodiu**

***Exemplul 1.***

Un copil cu greutatea corporală de **10 kg** şi concentraţia Na plasmatic de **125 mEq/l.** Utilizînd formula obţinem:

**mEq Na** = [135– 125] x 6 = 60 mEq/l

**60 mEq/l = 390 ml**

***Exemplul 2.***

Un copil cu greutatea corporală de **25 kg** şi concentraţia Na plasmatic de **115 mEq/l.** Utilizînd formula obţinem:

**mEq Na** = [135– 115] x 15 = 300 mEq/l

**60 mEq/l = 1950 ml**

Pentru hiponatremiile uşoare (120-130 mmol/l) tratamentul se face în 24 de ore, în formele mai severe, se face mai lent, pînă la atingerea de 130 mmol/l (exemplu: dacă natremia iniţială a fost de 110 mmol/l, tratamentul se administrează timp de 2 zile).

**Corijarea echilibrului acido-bazic** se recomandă doar în acidoza severă, cînd $HCO_3^-$ plasmatic este sub 5 mmol/l şi pH sub 7,2 (vezi tabelul 2).

Necesarul de bicarbonat se calculează după următoarea formulă:

**Mmoli $HCO_3^-$ necesari = G (kg) [15 – $HCO_3^-$ actual] x 0,5 sau**

**Mmoli $HCO_3^-$ necesari = G (kg) x deficitul de baze x 0,3**

**Mmoli $HCO_3^-$ necesari = [$HCO_3^-$dorit – $HCO_3^-$ actual] x VTA**

Corijarea acidozei cu bicarbonat se indică după stabilirea $K^+$-ului, pentru a evita accentuarea hipopotasemiei, ce induce complicaţiile neuromusculare (hipotonie, pareze, ileus).

În acidoză uşoară sau moderată ($HCO_3^-$ >10-15 mmol/l sau pH>7,2) este necesară numai corectarea deshidratătrii şi a pierderilor electrolitice.

***Hipokaliemia*** este scăderea $K^+$-ului seric sub 3 mmol/l, ce induce modificări *ECG* cu: aplatizarea undelor T, scurtarea intervalului P-R şi a complexelor QRS, apariţia undelor U.

Tratamentul se face prin administrarea de KCl pe cale i/v (3-5 mmoli/kg/zi) sub monitorizare ECG. După ce nivelul seric se stabilizează se trece la adminstrarea orală, care în funcţie de etiologie poate dura mai multe zile.

***Hipokaliemia*** este definită prin valori ale $K^+$ seric de > 5,5 mmoli/l, ce induce modificări *ECG* cu: sunt unda T înaltă şi ascuţită, bloc A-V gradul I, dispariţia undele P, lărgirea QRS, bradicardie, aritmii ventriculare, oprirea cordului.

Tratamentul cel mai eficient, deşi de scurtă durată, este administrarea i/v de calciu (calciu gluconic 10%,0,2-0,5 ml/kg pe parcursul a 2-5 minute (durata efectului: 30-60 minute), ulterior se pot administra Na $HCO_3$ în doză de 1-3 mmoli/l timp de 3-5 minute, glucoză 0,5 g/kg cu 0,3 unităţi de insulină pentru fiecare gram de glucoză administrat pe parcursul a 2 ore.

**Asigurarea aportului energetic** prevede administrarea sol. Glucoză 5% sau 10%, în raport de 2:1 faţă de volumul de lichide administrat.

**Etapa de întreţinere** are ca scop stabilizarea euvolemiei, în dependenţă de starea generală, soluţiile se pot administra oral sau parenteral, după greutatea corporală (vezi tabelul 3).

**Tabela 3.**

*Necesitățile întreținere privind apa și electroliții, raportate la greutatea corporală*

| Componența | *Greutatea corporală* | | |
|---|---|---|---|
| | ***0-10 kg*** | ***10-20 kg*** | ***>20 kg*** |
| **Apă** | 100 ml/kgc/zi | 1000 ml+50 ml/kgc/zi pentru fiecare kg de peste 10 kg | 1500 ml+20 ml/kgc/zi pentru fiecare kg de peste 20 kg |
| **Na** | 2-3 mmol/kgc/zi | | |
| **K** | 2-3 mmol/kgc/zi | | |
| **Cl** | 5 mmol/kgc/zi | | |

# INTESTINUL
## Particularităţi anatomofiziologice

Intestinul este o parte componentă a tractului digestiv şi este constituit din două porţiuni: intestinul subţire şi gros, în funcţie de diametrul acestora.

**Intestinul subţire** este segmentul cuprins între pilor şi valvula ileo-cecală, constituit din 3 regiuni: duoden, jejun şi ileon (vezi figura 1). La sugar, lungimea intestinului depăşeşte de 6 ori lungimea corpului, iar la adulţi doar de 4 ori.

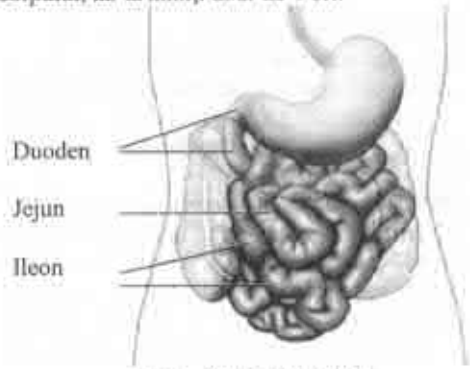



**fig. 1.** *Intestinul subţire.*

***Duodenul*** începe de la pilor şi continuă pînă la unghiul Treitz, este situat retroperitoneal şi constituie unică porţiune fixă a intestinului (vezi figura 2). La nou-născut are formă inelară, iar după 6 luni, treptat reia forma de potcoavă, cu deschidere spre stînga, integrînd capul pancreasului. Duodenul creşte într-un ritm mai intens, în primii 5 ani, astfel la nou-născut avînd o lungime de 8-10 cm, iar la copilul mare 25-30 cm. Duodenul este constituit din 4 porţiuni: superioară, descendentă, orizontală şi ascendentă.

***Jejunul şi ileonul*** este segmentul intestinului subţire, ce se întinde de la unghiul Treitz pînă la valvula ileocecală. Are o lungime de 2,5-3m, din care 3/5 îi revin jejunului şi 2/5 ileomului. Jejunul are anse dispuse orizontal, în regiunea colică stîngă, iar ansele ileonale sunt dispuse vertical, în fosa iliacă dreaptă, caudal faţă de cec. Însă, această distribuţie poate varia în funcţie de starea de plenitudine, vacuitatea colonului şi vîrstă.

Pe parcursul primului an de viaţă, ulterior coborîrii vezicii urinare şi uterului la fetiţe, dar şi a unei porţiuni a colonului sigmoid în pelvis, ansele jejunale preiau poziţia definitivă, fiind localizate mai mult în hipocondul drept, regiunea ombilicală şi fosa iliacă stîngă, pe cînd ansele iliale ocupă flancul şi fosa iliacă dreaptă şi regiunea periombilicală.

Structural peretele intestinal este constituit din 4 straturi: mucoasa, submucoasa, musculara şi seroasa. La nou-născut şi la sugarul de pînă la 3 luni aceste tunici au aproape aceiaşi grosime, pe cînd la copilul mai mare predomină musculara asupra celorlalte.

***Mucoasa*** este fină, bogat vascularizată, formînd pliuri circulare numite valvule Kerkning, ce au o înălţime de 5-8 mm, dispuse transversal la nivelul jejunului şi longitudinal la nivelul ilionului terminal. Localizarea iniţială este în porţiunea descendentă a duodenului, cu dezvoltare maximă în jejun, apoi descreşte în număr şi mărime în ilion şi dispar în ultimii 60 cm ai ilionului. La suprafaţă aceste valvule sunt acoperite cu vilozităţi intestinale. Raportul dintre înălţimea vilozităţilor şi grosimea totală a mucoasei este de 0,66-0,50, iar raportul dintre înălţimea vilozităţilor şi adîncimea criptelor este de 0,25.

*Vilozităţile intestinale* sunt miniorganisme complexe, cu diametru de 0,3-1 mm, înălţime de 0,5-1 mm, ocupînd ¾ din grosimea totală mucoasei de 1,5 mm. Fiecare milimetru de mucoasă conţine 10-40 vilozităţi, crescînd suprafaţa de absorbţie.

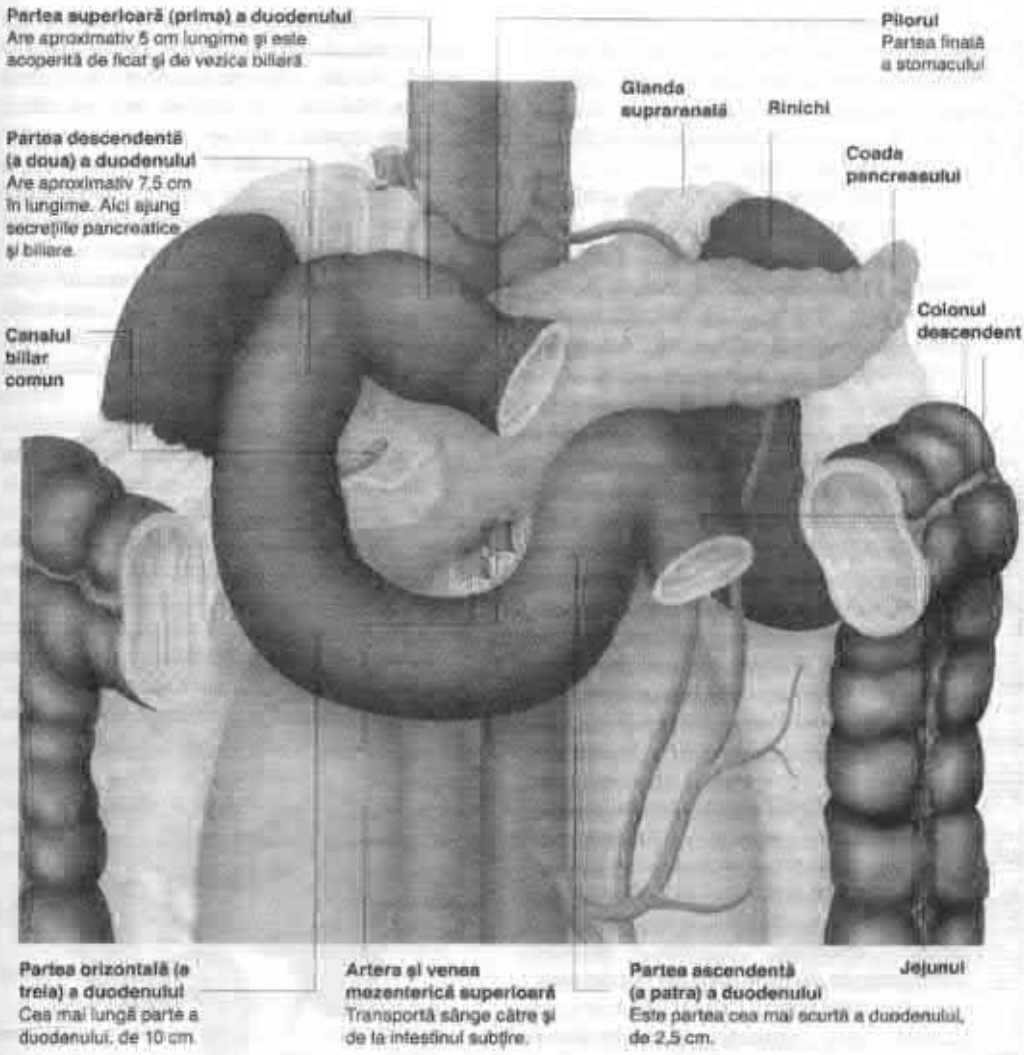



**fig. 2.** *Structura duodenului*

Fiecare vilozitate conține o arteriolă, o venulă, un vas limfatic și fibre musculare netede, formînd mușchiul Brücke, responsabil de mișcările vilozitare permanente.

*Corionul vilozitar* este constituit din țesut conjuctival, vase sangvine, chilifere limfatice și foliculi limfatici solitari, care în porțiunea distală a jejunului și la nivelul ilionului se conglomerează și formează plăcile Payer, în număr total de 25-30.

Mucoasa intestinală este constituită din corionul mucoasei și epiteliu de înveliș, care este unistratificat și format din 3 tipuri de celule: enterocite, calciforme și endocrine.

- ***enterocitele*** sunt celule cilindrice, care la polul apical sunt sudate prin complexe joncționale, iar la polul bazal sunt mai dehiscente, formînd spații pentru extravazarea substanțelor absorbite spre rețeaua vasculară din axul conjuctivo-vascular al vilozității. La polul apical, enterocitele prezintă multipli microvili formînd marginea „în perie", ce conține un complex enzimatic: peptidaze: endopeptidaze (enterokinaza) și exopepetidaze (aminopeptidaza, gamaglutamiltranspeptidaza); dizaharidaze (lactaza, maltaza, sucraza, trehalaza). Durata medie de viață a enterocitelor este de 48-72h, fiziologic zilnic se produc $2,4\times10^{11}$.
- ***celulele calciforme*** secretă mucus și sunt localizate la nivelul criptelor și vilozităților, cu predelecție în ileon față de jejun. Mucusul intestinal este format din mucină (glicoproteine), apă, electroliți, celule epiteliale, bacterii, produse alimentare de digestie, enzime pancreatice, proteine plasmatice. Rolul mucinei se axează spre protecția și lubrefierea mucoasei intestinale, dar și în reglarea imunității, prin sinteza Ig A secretorie.
- ***celulele endocrine*** ale intestinului subțire fac parte din sistemul APUD (Amine precursor Uptake decarboxylation) și sunt produse după mecanisme de tip endocrin, paracrin și merocrin. Din glandele intestinale fac parte glandele tubuloase Lieberkühn răspîndite de la duoden pînă la regiunea anală și glandele acinoase Brünner localizate doar la nivelul duodenului. Celulele Paneth sunt celulele secretorii ale glandelor Lieberkühn, localizate în regiunea terminală a acestora, ce secretă lizozim și substanțe antibacteriene.

***Tunica submucoasă*** este formată din țesut conjuctiv lax, vase sangvine, limfatice și nervi, celule limfoplasmocitare și plexul nervos Meissner. În submucoasă se extind glandele acinoase Brünner.

***Tunica musculară*** este formată din 2 lame musculare netede: extern – longitudinal și intern – circular. Între aceste 2 straturi este localizat plexul nervos Auerbach.

***Tunica seroasă*** reprezentată de peritoneul visceral, căptușește duodenul, ileonul, jejunul, însă mai puțin porțiunea $D_2$, $D_3$, $D_4$ ale duodenului, localizate retroperitoneal.

**Intestinul gros** continuă intestinul subțire, fiind format din colon și rect, cu o lungime totală egală cu lungimea corpului la toate vîrstele (vezi figura 3).

***Colonul*** începe de la valvula ileo-cecală și continuă pînă la joncțiunea sigmoido-rectală. La copilul mare are o lungime de 1,5 m și un diametru de 7,5-8,5 cm în porțiunea proximală și 2,5 cm în porțiunea distală. Este constituit din mai multe porțiuni: *cecul, colonul ascendent, colonul transvers, colonul descendent și sigmoidul.*

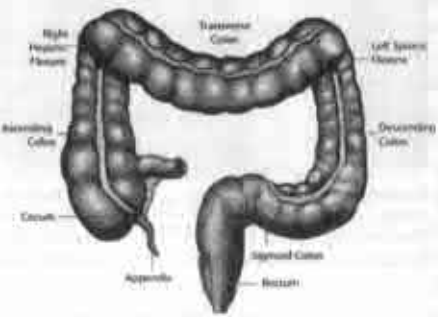



**fig. 3.** *Intestinul gros.*

*Cecul* este situat în fosa iliacă dreaptă și în majoritatea cazurilor este imobil. La nounăscut este de dimensiuni mici și formă conică, iar după vîrsta de 3 luni se curbează și reia forma adultului. La 2-3 cm deasupra orificiului apendicular se deschide orificiul ileonului cu valvula Bauhin.

*Colonul ascendent* este imobil şi continuă cecul pînă la unghiul hepatic al colonului, sub lobul drept al ficatului. La copilul mare are o lungime de 15-20 cm.

*Colonul transvers* se întinde de la unghiul hepatic pînă la unghiul splenic al colonului. Mobilitatea crescută este asigurată de fixarea sa de peretele posterior al abdomenului prin mezocolon. Unghiul splenic al colonului este ascuţit şi ataşat de diafragm şi de polul inferior al splinei.

*Colonul descendent* are traiect vertical pînă la creasta iliacă, ulterior uşor oblică apropiindu-se de linia mediană. Mobilitatea este redusă, deoarece este fixat printr-un mezou scurt de peretele abdominal posterior. Are o lungime de 25 cm şi este accesibil palpării.

La vîrsta de 4 ani, colonul ascendent şi descendent se egalează după lungime.

*Colonul sigmoid* este localizat în fosa iliacă stîngă şi micul bazin, cu mobilitate crescută datorită mezoului lung. La nou-născut, frecvent se deplasează în fosa dreapta. Unghiurile sigmei, în primii ani de viaţă, pot fi adînci, favorizînd astfel constipaţiile, în special în primul an de viaţă.

**Rectul** constituie porţiunea terminală a intestinului gros, care la nou-născut şi sugar are o lungime mai lungă comparativ cu adulţii, şi nu are porţiunea ampulară. Mucoasa şi submucoasa sunt slab fixate, ce pot determina prolapsul rectal, în caz de forţare a copilului.

**Fiziologia intestinală** este asigurată de digestia şi absorbţia substanţelor nutritive.

***Digestia*** este hidrolizarea enzimatică a produselor nutritive.

***Absorbţia*** este transferul nutrientelor în formă elementară, al apei, al vitaminelor şi mineralelor din lumenul intestinal în mediul intern (sînge sau limfă), pentru a fi utilizate de organism.

***Digestia şi absorbţia în intestinul subţire*** sunt într-o relaţie interdependentă, fiind considerate un proces complex constituit din mai multe etape:

- *faza luminală*, favorizată de sucul pancreatic şi bilă;
- *faza membranară*, realizată de enzimele intestinale, ce pregătesc produsele nutritive pentru absorbţie;
- *faza de absorbţie*, la nivelul membranei apicale a enterocitului;
- *faza intracelulară*, completează procesul de degradare, în special a lipidelor, concomitent cu transportul transcelular;
- *faza de transport* prin membrana latero-bazală a enterocitului şi anume prin spaţiul intercelular, prin membrana bazală, spre capilarele sangvine şi limfatice.

Digestia este realizată sub acţiunea sucului pancreatic, a bilei şi sucului intestinal, iar etapa finală are loc la nivelul marginii „în perie" a enterocitelor, favorizată de motilitatea intestinală. Produsele finale de digestie sunt:

- proteinele → peptide simple şi aminoacizi;
- glucidele → monozaharide;
- lipidele → acizi graşi, mono- şi digliceride, glicerol.

Etapele de digestie intestinală este extracelulară şi intracelulară.

*Etapa extracelulară sau intralumenală* se produce în lumenul intestinal, unde substanţele nutritive sunt parţial hidrolizate de către sucul pancreatic şi bilă, iar apoi sunt degradate prin digestia de contact sau de membrană, ce se produce la nivelul feţei externe a membranei celulare şi la nivelul marginii „în perie".

*Etapa intracelulară sau intraenterocitară* are loc sub acţiunea enzimelor citoplasmatice şi lizozomale din enterocit, cu hidrolizarea definitivă a nutrientelor, cu excepţia chilomicronilor.

***Absorbţia în intestinul subţire*** asigură circa 90% din procesul de absorbţie, ce este favorizat de multiple structuri, ce măresc suprafaţa de absorbţie de circa 600 ori (vezi figura 4).

Mecanismele de transport de la nivelul membranei enterocitare, în funcţie de dimensiunile substanţei transportate, sunt asigurate de microtransferuri, prin transport activ şi pasiv, şi macrotransferuri, pe calea veziculelor, prin endocitoză şi exocitoză.

***Digestia în intestinul gros,*** are loc la nivelul colonului favorizată de flora microbiană. La nivelul colonului proximal se găseşte o floră nepatogenă, predominant aerobă, ce acţionează asupra glucidelor nedigerate şi neabsorbite pînă la acest nivel,

fiind descompu-se pînă la: acid lactic, butiric, acetic, $H_2$, $CO_2$ şi $CH_4$. La fel, flora de fermentaţie este implicată în sinteza şi absorbţia unor vitamine hidrosolubile: vitamina B1, B2, B12, acidul folic, acidul pantotenic, vitamina H şi vitamina K liposolubilă.

La nivelul colonului distal poluează o floră de putrefacţie, predominant anaerobă, ce asigură scindarea proteinelor nedigerate pînă la acest nivel şi asupra aminoacizilor neabsorbiţi, prin reacţii de decarboxilare şi dezaminare. În rezultatul dezaminării se formează o substanţă toxică – $NH_3$, care după absorbţie ajunge în ficat şi este neutralizată sub formă de uree. În urma decarboxilării se formează mai mulţi produşi, ca: $CO_2$ şi amine toxice (histamina, tiramina, etilamina, putresceina şi cadaverina); la decarboxilarea aminoacizilor aromatici se formează substanţe gazoase, mirositoare (indolul, scatolul, fenolul, crezolul), oferind materiilor fecale mirosul caracteristic.

Substanţele toxice formate în urma dezaminării şi decarboxilării sunt neutralizate în ficat, dar în cazul afectării funcţii antitoxice a ficatului, în diverse patologii hepatice, aceste toxine induc lezarea centrilor nervoşi, cu dezvoltarea encefalopatiei hepatice.

***Absorbţia la nivelul intestinului gros*** este reprezentată, în principal, de absorbţia apei, pe cînd glucidele, proteinele, lipidele şi calciul nu sunt absorbite la acest nivel.

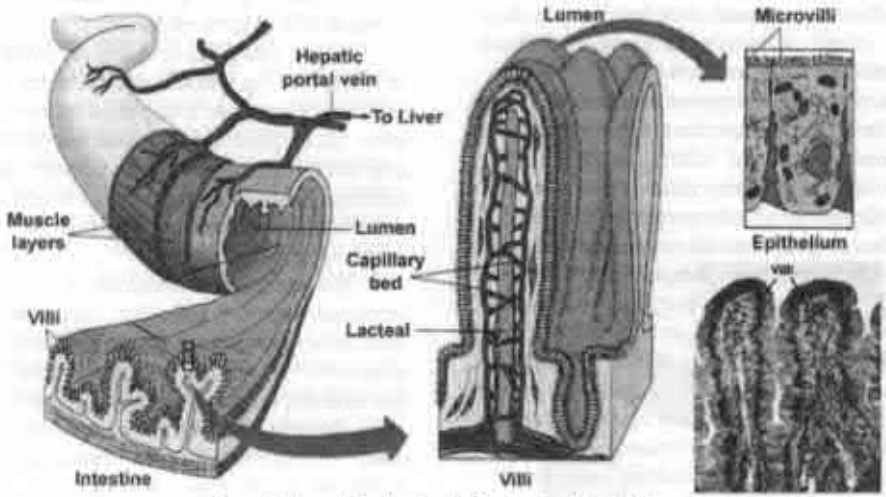



**fig. 4.** *Absorbţia la nivelul intestinului subţire.*

# Malabsorbţia intestinală

**Definiţie**

***Malabsorbţia intestinală*** este un complex de manifestări digestive şi extradigestive, cu dereglări de digestie, absorbţie şi transportare a nutrienţelor.

**Etiologie**

Cauzele malabsorbţiei intestinale sunt:

- **congenitală**
- **dobîndită**
  - ***globală***
  - ***selectivă:***
    - *malabsorbţia glucidelor*
    - *malabsorbţia proteinelor*
    - *malabsorbţia lipidelor*
    - *malabsorbţia vitaminelor*
    - *malabsorbţia microelementelor*

**Patogeneza** malabsorbţiei intestinale este complexă şi este constituită din mai multe mecanisme fiziopatologice.

I. *etapa iniţială* – digestia intraluminală a nutrienţelor şi transportarea lor de-a lungul intestinului.

II. *etapa de transport transparietal* – transportul nutrienţelor prin mucoasa peretelui intestinal către suprafaţa epiteliului intestinal.

III. *etapa de transport transepitelial* – nutrienţele depăşesc bariera epitelială în rezultatul căreea nimeresc în circulaţia sistemică.

Dereglarea sau absenţa a unei etape poate bloca absorbţia, însă acest mecanism posedă stabilitate, vaste propietăţi de adaptare, în conformitate cu cantitatea şi calitatea nutrienţelor. Unul din elementele adaptării este suprafaţa mare a epiteliului intestinal care numără 200m$^2$, pe cînd suprafaţa de absorbţie a intestinului este mult mai mică avînd la numerar doar cîţiva metri pătraţi. Absorbţia are loc mai mult în partea proximală a intestinului subţire prin intermediul enterocitelor din zona apicală a vilozităţilor intestinale. Alt element compensator important este capacitatea mare de proliferare a epiteliului intestinal, care asigură o regenerare rapidă în cazul prezenţei defectelor vilozitare. În cazul unei dereglări de absorbţie în regiunea jejunului, toată responsabilitatea pentru acest proces este preluată de ileon, care răspunde printr-o hiperplazie compensatorie a mucoasei. Acelaş fenomen se urmăreşte şi în cazul rezecţiei jejunului proximal. Chiar la o atrofie vilozitară totală din cadrul bolii celiace, nivelul de absorbţie nu este dereglat în măsura aşteptărilor, acest proces fiind preluat de celulele vilozităţilor scurte, care funcţionează la maxim în această situaţie. Malabsorbţia la nivelul mucoasei intestinale se remarcă prin micşorarea înălţimii vilozitare care limitează volumul de digestie şi absorbţie; de procesele hiperproliferative, care lasă formaţiuni micropolipoide; edemul epiteliului microvilozitar; dereglări de microcirculaţie, care în ansamblu impune maladiei un cerc vicios.

Malabsorbţia poate fi datorată inhibiţiei absorbţiei secundare, apărute ulterior maldigestiei sau leziunilor suprafeţei mucosale care prin acumularea produselor malabsorbite în lumen se dereglează mecanismul osmotic. Hipersecreţia de apă, electroliţi şi eventual mucus în afecţiunile inflamatorii difuze ale intestinului reprezintă cauza diareei, iar acţiunea enzimelor bacteriene asupra principiilor alimentare nehidrolizate sunt cauza flatulenţei, borborismelor şi distensiei abdominale.

**Manifestările clinice** ale malabsorbţiei sunt polimorfe şi decurg cu: manifestări generale, digestive şi extradigestive.

***Manifestările generale*** însoţesc ca regulă simptomatologia digestivă şi sunt exprimate prin nelinişte, astenie, fatigabilitate, iar severitatea şi gradul lor corelează cu gradul de malabsorbţie.

***Manifestările digestive*** își măresc importanța diagnostică, în asociere cu manifestările generale și extradigestive.

*Diareea* este unul din cele mai clasice semne ale malabsorbției. Numărul de scaune variază în funcție de mecanismul fiziopatologic. Diareea pote fi manifestată prin steatoree, creatoree, etc. De obicei numărul de scaune nu depășește 4-8 ori pe zi, însă poate ajunge și pînă la 10-15 scaune în 24 ore. După consistență scaunele sunt lichide (apoase), semilichide (păstoase) și nu conțin produse patologice (puroi, sînge). Mirosul scaunului este divers, de la miros acriu, ca cel din insuficiența de dizaharidaze, pînă la miros fetid precum este în boala celiacă, mucoviscidoză, etc.

*Flatulența, borborismele și distensia abdominală* reprezintă acuze frecvent întîlnite în malabsorbție. Cel mai des fiind acuzate de copiii cu intoleranță la dizaharide. Distensia abdominală, însă, se poate manifesta separat de borborisme precum în boala celiacă.

*Anorexia sau hiporexia* este un simptom constant la majoritatea pacienților.

*Retardul staturoponderal* este un semn nespecific al maladiei.

*Durerile abdominale* pot fi acuzate, dar ele nu sunt o regulă. De cele mai deseori copii le localizează paraombilical sau panabdominal.

**Diagnosticul**

Conform recomandărilor *WGO (World Gastroenterology Organisation), 2007* nu există nici un test specific pentru stabilirea diagnosticului de malabsorbție.

***Hemoleucograma*** denotă anemiile hipocrome și/sau macrocitare de diferit grad, uneori cu granulație toxică, corpusculii Joli, iar în cazul complicațiilor inflamatorii se asociază leucocitoza.

***Evaluarea steatoreei*** reprezintă testul *screening* cu specificitate crescută pentru diagnosticul malabsorbției. Metoda constă în aprecierea acizilor grași eliminați prin materiile fecale colectate timp de 3 zile cosecutiv. Limita superioară a normalului este de 5-6 g acizi grași/24 ore. În malabsorbția globală nivelul grăsimilor eliminate se situcază între 6-9 g/zi, iar în insuficiențele exorine panceatice depășește 9 g/zi.

***Testele biochimice*** remarcă absorbția dificilă atît a nutrienților calorici (proteine, lipide, glucide), cît și a celor noncalorici (microelemente, vitamine), prin aprecierea: concentrației plasmatice a proteinei totale, albuminei serice, colesterolului, fierului, acidului folic, vitaminei $B_{12}$, carotenului, timpului de protrombină. Dezavantajul acestora este specificitatea diminuată, deoarece nivelul seric al parametrilor sangvini enumerați nu este determinat numai de prezența maldigestiei, malabsorbției sau transport deficitar. Astfel, valoarea lor crește cînd sunt cercetate în contextul prezumpției de malabsorbție.

***Testul cu xiloză*** este utilizat pentru aprecierea localizării leziunilor jejunale.

Xiloza reprezintă o pentoză, care este absorbită în duoden și jejun, și traversează epiteliul intestinal prin două mecanisme de transport: *transport activ* și *transport pasiv* legat de permebilitatea intestinală la apă și diferite molecule. Ea nu este metabolizată în ficat și se elimină prin urină. Deci, cantitatea de D-xiloză apreciată în urină evaluează integritatea epiteliului mucoasei jejunale.

Testul se efectuează după un regim de foame de cel puțin 8 ore, după care copilul administrează *per os* o doză de xiloză (dozele de încărcare propuse pentru copii variază: 0,5g/kgc; 14,5g/m$^2$ sau 15g/m$^2$, pentru copiii mai mici de 18 luni se utilizează semidozele valorilor propuse; este propusă și altă dozare: doză unică aplicată de 5g de xiloză administratâ pentru copiii, care au masă corporală mai mică de 30 kg) amestecată cu o cantitate suficientă de apă (250-300 ml) după care peste o perioadă de 5 ore se dozează xilozuria și xilozemia. Valorile fiziologice ale xilozuriei în primele 5 ore de la administrare variază în dependență de vîrstă între 15 și 25% din doza ingerată: la nou-născuți mai puțin de 15%, la copii de pînă la 3 luni – 20%, iar la copii de 3-6 luni și mai mari – 25%. Considerînd dezavantajul de colectare a urinii la copil, tehnica s-a simplificat, preferabile fiind punctiile venoase cu tehnici de evaluare a xilozemiei peste o oră după o încărcătura orală cu o doză de 5g sau 10g/m$^2$.

Comparația între xilozemia la copiii sănătoși și cei care prezintă malabsorbție intestinală a demonstrat că diferența maximă

se situează în jurul a 60 min după încărcătura orală cu xiloză. Există referiri precum că persoanele sănătoase, fără afectarea muoasei intestinale au xilozemie mai mare de 20 mg/100 ml, deseori cuprinsă între 30-50 mg/100 ml, iar copii cu malabsorbție au o xilozemie mai joasă de 20 mg/100 ml, iar uneori chiar de 10 mg/100 ml. După o analiză matematică care a cuprins evaluarea raportului de probabilitate, potrivit unor autori alegerea limitei normalității ar fi de 20 mg/100 ml, aceste rezultate fiind confirmate prin studii morfobiopsice complementare.

Rezultate fals-pozitive pot fi determinate de patologiile renale sau administrarea unor medicamente (aspirina, indometacina), accelerarea tranzitului intestinal, leziunile focale ale mucoasei jejunale, totodată prezența în alimentație a unui alergen nociv favorizează absorbția rapidă a xilozei, sugerînd leziuni histologice convenționale. Astfel, testul cu xiloză nu este suficient pentru stabilirea diagnosticului, iar examenul endoscopic și histologic este obligatoriu.

***Teste respiratorii*** sunt bazate pe ipoteza că: fermentarea în colon a hidraților de carbon neabsorbiți produce $H_2$. Fiziologic, în aerul expirat nu există decît urme de $H_2$, cu excepția nou-născuților aflați la alimentație naturală. Concentrația sa crește în două circumstanțe: prezența glucidelor, în cantități anormale, cu malabsorbția ulterioară a acestora și prezența anormală a bacteriilor într-un mediu cu glucide în limitele normei. Astfel, cantitatea $H_2$ expirat este raportată malabsorbției glucidelor și este dependentă de capacitatea florei colonului de-a produce metan ($CH_4$).

Înainte de testare, apoi la fiecare 30 minute, consecutiv 3 ori, este măsurat $H_2$ prin cromatografia găzoasă pe eșantionul aerului expirat. Respirația trebuie să fie regulată deoarece hiperapneea diluează și scade rata hidrogenului măsurat, iar apneea o crește. Rezultatul testului este definit de relația între cantitatea de $H_2$ expirat și cantitatea de zahăr supus fermentației. Această producție este în funcție de capacitățile metabolice ale florei și în special de capacitatea sa de a produce metan. În caz de malabsorbție, concentrația $H_2$ crește în prima ora de la încărcare apoi scade.

***Testele la trigliceride (TG) marcate cu*** $C^{13}$ sun bazate pe aprecierea în aerul expirat după ingestia unei doze de încărcare, a $CO_2$ marcat, produs prin oxidarea TG ingerate, la copiii în stare metabolică stabilă. Spre deosebire de proba cu hiperglicemie orală, creșterea concentrației a $CO_2$ marcat nu implică numai digestia și absorbția TG, dar oxidarea completă a lanțurilor acizilor grași în $CO_2$.

Majoritatea tipurilor de TG pot fi utilizate: tricotanoina, foarte rapid absorbită și oxidată, este responsabilă de picurile de $^{13}CO_2$, acidul palmitinic este lent absorbit, picul $^{13}CO_2$ este aplatizat și retardat. Însă, trioleina este substratul de elecție pentru studierea digestiei grăsimelor.

După încărcare cu trioleină marcată cu $^{13}C$, concentrația $^{13}CO_2$ în aerul expirat este măsurat în eșantioane prelevate la fiecare 30 minute, timp de 6 ore în același mod ca pentru $H_2$. $CO_2$ este extras din aer, apoi $^{13}C$ este măsurat cu spectru de masă. După administrarea a 17mg/kg de trioleină marcată picul excreței $^{13}CO_2$ este de 5%/oră din doza ingerată. Testul este anormal atunci cînd coieficientul de absorbție a grăsimelor este mai jos de 93%. Specificitatea este de 90%.

**Examenul endoscopic și histologic** constituie investigația obligatorie pentru confirmarea diagnosticului etiologic sau verigii fiziopatologice a malabsorbției.

***Regimul dietetic*** prevede administrarea produselor de lapte fără lactoză, ameliorarea manifestărilor clinice, dar și asigurarea adaosului ponderal. Toate aceste obiective pot și obținute prin recomandarea produselor: ***„NAN fără lactoză", „NAN comfort", „Clinutren Junior" și „Alfare".***

*„NAN fără lactoză"* este o formulă specială destinată alimentației sugarilor și copiilor atunci cînd trebuie să evite lactoza.

| *„NAN fără lactoză"* beneficiile principale ale formulei | |
|---|---|
| **Lipsa lactozei** | – ameliorare clinică evidentă |
| **Includerea nucleotidelor și a Zn** | – regenerarea rapidă a mucoasei intestinale |
| **Includerea LC-PUFA** | – reducerea inflamației din intestin |

Conținutul optim de proteine favorizează o creștere și o dezvoltare armonioasă a copilului, concomitent formula de lapte oferă un raport optim a Ca/P ce favorizează asimilarea Ca, cît și influențează benefic asupra microbiocenozei intestinale.

***„NAN comfort"*** avînd în componența sa conținut redus de lactoză, LR comfortis (Lactobacillus reuteri) și Proteina OptiProHA® moderat hidrolizată asigură protecție împotriva colicilor. LR comfortis induce normalizarea microflorei intestinale, suprimarea microorganismelor patogene, ameliorarea motilității intestinale, creșterea funcțiilor de barieră, previn constipația, iar toate aceste beneficii, de rînd cu cantitatea redusă de lactoză minimalizează discomfortul gastrointestinal, concomitent cu Proteina OptiProHA®, care ameliorează digestia, și în final iritabilitatea și plînsul copiilor.

Alimentația Nestle nu conține ingrediente genetic modificate, coloranți artificiali și aromatizatori. Este important că la elaborarea terciurilor și pireurilor *Nestle* se alege o proporție optimă de vitamina C, care ameliorează capacitatea de absorbție a fierului și zincului. Diversificarea alimentației se începe cu terci fără lapte: *„Terci din orez"* sau *„Terci din hrișcă"*, după adaptarea intestinului fiind posibilă și introducerea terciurilor bicomponente: *„Terci din orez și porumb"* și *"Terci din hrișcă cu prune"*.

Diversificarea alimentară se face terciuri cu probiotice (bifidobacteriile complexului BL) și prebiotice (*Prebio*[1]), deoarece acestea susțin o microbiocenoză adecvată și creează condiții optime pentru adaptarea intestinului la noi condiții de absorbție. Considerînd acest principiu, sunt recomandate *„Terci din orez și porumb"*, cu toate că este bicomponent. Acest terci are o cantitate optimă de bifidobacterii și poate fi administrat inclusiv copiilor cu predispunere pentru alergie. Pe lîngă toate acestea, este îmbogățit cu 8 vitamine, fier, calciu. La fabricarea terciurilor se utilizează tehnologia CHE – o tehnologie de prelucrare naturală și cruțătoare a cerealelor, care permite scindarea polizaharidelor din boabe pînă la componenți mai simpli.

La vîrsta de 6-7 luni pot fi incluse și terciurile ***Nestle*** care conțin gluten, deoarece acestea sunt pregătite după tehnologia (CHE), care le sporește valoarea nutritivă, gradul de asimilare, dulceața naturală și ca rezultat gustul dulciu se obține fără suplimentare de zahăr, la fel, se mărește solubilitatea terciului și se ameliorează procesul de absorbție a nutrienților.

Începînd cu vîrsta de 4 luni pentru alimentarea copiilor cu malabsorbție intestinală sunt indicate și pireurile firmei Nestle, *pireurile Gerber*: *„Pireu din prune"*, *„Pireu din măr"*, *„Pireu de pere"*, *„Pireu de bostan"*, la fel, și sucurile Nestle, *sucuri Gerber*. Copiilor cu vîrste de peste 5 luni le sunt recomandate pireurile *„Măr cu caise și banană"*, *„Cartofi cu conopidă"*. Începînd cu vîrsta de 6 luni sunt permise *„Carne de pui"*, *„Carne de curcan"*, *„Carne de iepure"*, *„Carne de vită"*, pireul *„Spagheti cu carne de pui"*. Copiii mai mari de 8 luni pot fi alimentați cu *„Carne de vită cu legume ca acasă"*. Începînd cu vîrsta de 12 luni se poate administra pireul *„Tocană cu curcan și orez"*.

Copiilor mai mari li se recomandă *„Clinutren Junior"*, ce este o formulă de lapte fără lactoză cu valoare energetică mare (1ml=1kcal) și o sursă eficientă și calitativă de proteine (50% proteine de zer), ce asigură creșterea și dezvoltarea armonioasă a copilului cu vîrsta mai mare de 1 an.

Are gust plăcut de vanilie și poate fi utilizat inclusiv pentru alimentarea enterală. Este unica formulă ideal balansată calorică și nutritivă, predestinată susținerii nutritive pentru copii (1-10 ani). *„Clinutren Junior"* poate servi și ca bază pentru prepararea terciurilor.

**Tratamentul medicamentos** are drept premize ameliorarea manifestărilor clinice, normalizarea masei corporale, tratamentul maladiei de bază şi profilaxia sau tratamentul deficienţelor instalate (vezi capitolul *„Malabsorbţia vitaminelor şi microelementelor"*).

**Tratamentul proceselor de digestie** are în bază administrarea fermenţilor pancreatici încapsulaţi în minicomprimate, cu ambalaj ce nu conţine gluten dismulat. Unor astfel de cerinţe corespund fermenţii **Pangrol®10000, 25000, Mezim®forte10000,** care suplinesc optim insuficienţa pancreatică, minicomprimatele componente asigurînd preparatului omogenizare eficientă cu bolul alimentar.,

Dozarea preparatului este în funcţie de vîrsta copilului, caracterul alimentaţiei şi gradul de steatoree (vezi „Mucoviscidoza").

**Tratamentul poluării bacteriene**

**Stopdiar (Nifuroxazid)** este un antiseptic intestinal cu spectru larg, care se absoarbe foarte puţin din lumenul intestinal, are acţiune locală, inhibînd flora condiţionat patogenă.

**Stopdiar**

*Forma de livrare:*

- comprimate 100 mg N24;
- suspensie buvabilă 220 mg/5ml.

*Doza*

- 2-6 luni: 2,5 ml, *per os*, 2 prize;
- 6 luni – 6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 5 ml, *per os*, 4 prize ***sau***
- 200 mg (2 comprimate), *per os*, 4 prize.

*Durata terapiei:* 7 zile.

**Espumisan®** **(Simeticona)** este un polidimetilsiloxan, ce preîntâmpină formarea bulelor de gaz şi provoacă dispersarea celor deja formate în mucus şi conţinutul gastrointestinal. Gazele eliberate pot să se absoarbe în peretele intestinal, de asemenea să se elimine sub acţiunea peristaltismului intestinal. Acţiunea simeticonei are un caracter pur fizic, el nu participă în reacţii chimice şi este inert din punct de vedere farmacologic şi fiziologic.

**Espumisan®**

*Forma de livrare:*

- 40mg/ml emulsie orală;
- capsule moi (simeticonă 40 mg).

***Notă:*** 1 ml emulsie orală (25 picături) conţine 40 mg simecotină şi excipienţi.

*Doza:*

- *sugari:* 1 ml (25 picături), administrată cu biberonul sau cu linguriţa înainte sau după fiecare alăptare.
- *1-6 ani:* 1 ml (25 picături), în 3-5 prize.
- *6-14 ani:* 1-2 ml (25-50 picături) administrată în 3-5 prize zilnice.
- *adolescenţi:* 2 ml/zi (50 picături), în 3-5 prize, ***sau***
- *>6 ani:* 2 capsule (80 mg), *per os*, 3-4 prize.

**Tratamentul creşterii exuberante a microflorei condiţionat patogene**

*Bifi-form* posedă potenţial reglator în raport cu microbiocenoza intestinului subţire (*Bifidobacterium longum BB46*) şi colonului (*Enterococcus faecum SF68*), are capsulă acidorezistentă solubilă doar la un pH intestinal de 6,8. *Bifi-form* este adaptat şi bine tolerat de copiii de orice vîrstă, nu conţine gluten.

**Bifi-form**

*Forma de livrare:*

- capsule enterosolubile.

*Doza:*

- 1 an: 1/3 capsulă, *per os*, 2 prize.
- 1-2 ani: ½ capsulă, *per os*, 2 prize.
- 2-3 ani: 1 capsulă, *per os*, 2 prize.

**Tratamentul metabolismului proteic** prevede administrarea levocarnitinei, un aminoacid ce favorizează oxidarea acizilor graşi, metabolizarea aerobă a glucidelor şi creşte viteza procesului de fosforilare oxidativă.

**Inestom® (L – carnitin)**

*Forma de livrare:*

*Forma de livrare:*

- soluţie orală 1g/10ml N10;
- soluţie injectabilă 1g/5ml N5.

*Doza:*

- < 2 ani: 150 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- 2-6 ani: 100 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 75 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize, ***sau***

- < 12 ani: 50-100 mg/kgc/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize;
- > 12 ani: 1-3 g/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize.

**Trimetabol®-ul** conţine un complex de vitamine, care joacă un rol de coenzime în metabolismul proteic, glucidic şi lipidic, ajută la fixarea principiilor imediate la nivelul celular.

**Trimetabol®**

*Forma de livrare:*

*Doza:*

- <3 ani: 2,5 ml, *per os*, 3 prize.
- 3-6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize.
- >6 ani: 5-10 ml, *per os*, 3 prize.

În cazul malabsorbţiei intestinale secundare, ca consecinţă a lezării mucoasei intestinale este recomandat acidul folic.

**Folacin (Acid folic)**

*Forma de livrare:*

– comprimate 5 mg.

*Doza:*

- nou-născuţi: 0,1 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- < 4 ani: 0,3 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- > 4 ani: 0,4 mg/zi, *per os*, 3 prize.

**Reechilibrarea hidroelectrolitică şi nutriţională** necesită aport venos, prin soluţii ce cresc volumul circulant al sîngelui (vezi „Deshidratarea şi dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic") şi suplinesc echivalentul oncotic al plasmei. Unor astfel de condiţii corespunde:

- *albumina 5, 10 %* (10 ml/kgc/zi);
- *plasma* 10 ml/kgc/zi;
- *Infesol 50, 100.*

**Infesol® 50, 100,** volumul administrat trebuie individualizat.

- 1,5-2,5 g aminoacizi/kgc/zi;
- doza maximă: 60 ml/kgc/zi.

# Malabsorbţia glucidelor

**Glucidele** (hidrocarbonatele) reprezintă o sursă importantă de energie care acoperă 40-45% din necesităţile energetice ale copilului aflat la alimentaţie naturală şi 55-60% din necesităţile copilului mai mare, constituind 10-14g/kgc/zi. Glucidele pot fi diferenţiate în glucide digerabile şi nondigerabile (vezi tab. 1).

**Fiziopatogeneza**

***Digestia glucidelor*** începe în cavitatea bucală, continuînd în porţiunea proximală a intestinului subţire (duoden, jejun), prin două mecanisme: *transportul activ contragradient şi transportul facilitat.*

Glucoza şi galactoza sunt transportate activ prin celula epitelială cu microvili de o proteină transportoare numită SGLT1, folosind energia gradientului de $Na^+$. Diferenţa de potenţial a ionilor de Na este reglată de pompa de $Na^+/K^+$/ATP-dependentă prezentă în membrana bazolaterală a celulelor epiteliului intestinal.

Glucoza şi galactoza părăsesc enterocitele la nivelul membranei bazolaterale prin transport facilitat.

Transportul fructozei este facilitat de o proteină transportătoare numită GLUT5, care este specifică pentru fructoză şi nu este inhibat de glucoză, galactoză. Fructoza traversează membrana bazolaterală a celulelor epiteliale intestinale cu ajutorul aceluiaşi transportor GLUT2 folosit de glucoză şi galactoză. Aceste proteine trasportoare se găsesc în celulele epiteliale intestinale mature aproape de vîrful cililor, dar nu sunt prezente în celulele intestinale imature, în criptele Lieberkuhn.

După traversarea barierei intestinale, monozaharidele sunt preluate de vena portă şi transportate în ficat, unde sunt depozitate sub formă de polizaharide (glicogen). Această cantitate echivalentă cu aproximativ 150g glucoză constituie o masă metabolică relativ constantă a ficatului. Atît depozitarea, cît şi eliberarea sunt dependente de hormoni (insulină, glucagon, adrenalină), spre deosebire de absorbţie, digestia sau reabsorbţia renală, care se realizează independent de acţiunea hormonilor.

Monozaharidele şi dizaharidele din alimente sunt complet absorbite în intestin.

**Tabelul 1.**

*Grupele de glucide.*

| DIGERABILE | | NONDIGERABILE | |
|---|---|---|---|
| **Zaharidele** | **Sursa** | **Zaharidele** | **Sursa** |
| ***Polizaharide*** | | ***Polizaharide*** | |
| • **amidon** | - făinoase, cartofi, porumb etc. | • celuloză | - vegetale, fructe |
| | | • hemiceluloză | - vegetale, fructe |
| | | • lignină | - vegetale, fructe |
| | | • pectină | - fructe |
| | | • mucilagii | - fructe |
| ***Dizaharidele*** | | | |
| • **lactoză** | - produse lactate | | |
| • **maltoză** | - porumb | | |
| • **sucroză** | - zahar | | |
| • **trehaloză** | - ciuperci | | |
| ***Monozaharidele*** | | ***Oligozaharide*** | |
| • **fructoză** | - fructe, miere | • stochioză | - legume, fasole |
| • **sorbitol** | - chewing gum | • raffinoză | - legume, fasole |
| • **glucoză** | - lapte, zahăr | | |

Însă, aproximativ 10% din amidonul ingerat ajunge în colon, unde devine o sursă de carbonaţi pentru bacterii.

Malabsorbţia glucidelor are drept cauză deficienţa unei oligozaharide de la nivelul microvilozităţilor enterocitare.

**Etiologie**

**I. Malabsorbţia polizaharidelor**
- *1. malabsorbţia congenitală de amidon*
- *2. malabsorbţia dobîndită de amidon*

**II. Malabsorbţia dizaharidelor**
- *1. deficitul de lactază:*
  - ***deficitul congenital de lactază***
    - cu lactozurie (tip Holzel)
    - fără lactozurie (tip Durand)
    - tip tardiv
  - ***deficitul dobîndit de lactază***
- *2. deficitul de sucrază (zaharoză)*
- *3. deficitul de sucrază-izomaltază*
- *4. deficitul congenital de tregalază*

**III. Malabsorbţia monozaharidelor**
- *1. deficitul congenital de glucoză-galactoză*
- *2. deficitul fructozei*

*3. deficitul secundar de glucoză-galactoză-fructoză*

## Malabsorbţia polizaharidelor

**Definiţie**

***Malabsorbţia polizaharidelor (amidonului)*** este un deficit de origine congenitală sau dobîndită determinat de lipsa sau scăderea activităţii amilazei salivare şi/sau pancreatice.

**Epidemiologie.** Malabsorbţia amidonului este o patologie rar întîlnită, constituind o rată mai mică de 2% din totalul diareilor cronice.

**Etiologia** malabsorbţiei congenitale este determinată de absenţa totală sau parţială a amilazei, iar cea dobîndită primordial de factorul alimentar.

*Factorul alimentar* este influinţat de diversificarea incorectă la copilul sugar, cît şi de modul de preparare a acesteia. Amidonul este digerat diferit, în dependenţă de alimente, cel mai dificil este asimilat amidonul din făinoase, cartofi, porumb, din fasole şi mazărea uscată, cel din orez fiind asimilat aproape totalmente (99%). Pregătirea alimentelor prin prăjire limitează absorbţia amidonului, iar cea prin fierbere, coacere facilitează asimilarea lui.

**Fiziopatogeneza.** Digestia amidonului începe în cavitatea bucală, sub acţiunea amilazei salivare. Ulterior în stomac în prezenţa secretului acid, activitatea acestei enzime rapid se limitează, digestia amidonului desăvîrşindu-se în jejun (la prematuri în duoden) sub acţiunea α-amilazei pancreatice. Produşii rezultaţi din scindarea intraluminală a amidonului, amilaza şi amilopectina (75%-80%) nu pot fi absorbiţi, ei necesitînd o hidrolizare ulterioră pînă la monozaharide, care absorbite prin membrana apicală a enterocitelor, se supun scindării pînă la acizi graşi cu lanţ scurt, bioxid de carbon şi apă. Dereglarea uneia din etape induce malabsorbţia amidonului.

**Manifestările clinice** debutează odată cu diversificarea precoce, cu făinoase (griş, biscuiţi etc.), cartofi, porumb, prin iritabilitate, nelinişte. Scaunul devine frecvent, voluminos, de consistenţă păstoasă sau apoasă, cu aspect lax şi miros acid, balonare, asociat cu retard staturoponderal.

**Diagnosticul.** Manifestările ce presupun diagnosticul de malabsorbţia polizaharidelor (amidonului) sunt debutul semnelor clinice în primele 6 luni de viaţă la alimentarea copilului cu nutriente cu conţinut mare de amidon, diareea cronică, retard staturoponderal, ameliorarea simptoamelor la dieta fără amidon.

***Examenul coprologic*** evidenţiază prezenţa steatorei.

***Tubajul duodenal*** se bazează pe dozarea în sucul duodenal a amilazei, lipazei şi tripsinei, caracteristic considerîndu-se lipsa sau scăderea amilazei asociată cu concentraţii fiziologice de lipază şi tripsină.

**Diagnosticul diferenţial** se realizează cu malabsorbţia di- şi monozaharidelor.

**Regimul igienodietetic** constă în respectarea dietei bogate în proteine cu excluderea făinoaselor.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

## Malabsorbţia dizaharidelor

**Definiţie**

***Malabsorbţia dizaharidelor*** este un deficit de origine congenitală sau dobîndită, determinat de absenţa totală sau parţială a dizaharidazelor.

**Epidemiologie.** Malabsorbţia de dizaharide, prin deficitul de lactază este cea mai frecventă formă a malabsorbţiei intestinale.

**Etiologia** malabsorbţiei de dizaharidaze poate fi congenitală sau dobîndită:

1. **deficitul de lactază**
   - *deficitul congenital de lactază*
     - cu lactozurie (tip Holzel)
     - fără lactozurie (tip Durand)
     - tip tardiv
   - *deficitul dobîndit de lactază*
2. **deficitul sucrazei**
3. **deficitul sucrazei-izomaltazei**
   - *congenital* – reprezentat de 3 fenotipuri: acumulare în reticolul endoplasmatic, în aparatul Golgi şi enzimă dereglată transportată pe marginea în perie;
   - *dobîndit* – determinat de leziuni mucosale şi dereglări de motilitate.
4. **deficitul trehalazei**
   - *congenital* – diminuarea sau lipsa totală a enzimei.

Factorii ce induc malabsorbţia dizaharidazelor sunt:

*Factorul alimentar:* diversificarea precoce a alimentaţiei la sugari.

*Factorul medicamentos:* indicarea nejustificată a antibioticelor şi altor medicamente.

*Factorul infecţios:* infecţiile şi infestaţiile intestinale, cu afectarea difuză a jejunului şi ileonului.

*Factorul endogen* determină malabsorbţia dobîndită a dizaharidelor prin: hiperactivitatea peristalticii intestinale; sindromul poluării bacteriene în cadrul căruia proteazele bacteriene distrug dizaharidazele; acizii biliari stimulează hidrolizarea dizaharidelor; hiperaciditatea gastrică, care inhibă activitatea lactazei.

**Fiziopatogeneza.** Dizaharidele alimentare nu sunt accesibile absorbţiei, ele necesită o scindare enzimatică pînă la monozaharide, realizată de un echipament de fermenţi hidrolitici compus din 7 enzime grupate în 3 complexe (sucrază şi izomaltază, maltază-glicoamilază, lactază-florizin hidroxilază, tregalaza se prezintă de una singură). Sinteza acestor enzime are loc în reticolul endoplasmatic prin formarea precursorilor dizaharidazici, care după glicozilarea din aparatul Golgi, asociindu-se cu radicalii lor complecşi, părăsesc criptele glandulare migrînd către partea apicală a enterocitului şi anume către „aria de absorbţie", de unde pătrund în lumenul intestinal, iar dereglarea unuia sau a cîtorva mecanisme este cauza malabsorbţiei dizaharidelor.

Lipsa digestiei dizaharidelor alimentare şi acumularea acestora în lumenul intestinului subţire, prin efect osmotic, duce la acumularea unui volum de apă şi electroliţi de trei ori mai mare decît norma. Acesta ajuns în colon se supune acţiunii dizaharidazelor bacteriene cu formare de monozaharide (glucoză, galactoză, fructoză), care nu se pot absorbi, dar pot fi hidrolizate, la fel de flora

colonică, în acizi graşi cu lanţ scurt şi acid lactic. Paralel, creşte cantitatea de lichid care trece din peretele colonic în lumen, sunt absorbiţi acizii graşi, iar acidul lactic rămînînd în lumenul colonic iniţiază un proces inflamator în cadrul căreia se eliberează substanţe biologic active, care de rînd cu presiunea intraluminală majorată excită baro- şi chemoreceptorii şi stimulează peristaltica intestinală cu apariţia diareii.

Activitatea dizaharidazelor posedă o dependenţă topografică, astfel lactaza şi maltaza sunt mai active în porţiunile medii ale intestinului subţire, iar zaharoza mai superioară lactazei în jejun. Se sugerează că activitatea dizaharidazelor este mai scăzută şi în enterocitele din procesele regeneratoare.

Activitatea dizaharidazelor începe în perioada intrauterină astfel încît la naştere nou-născutul are întreg echipamentul enzimatic necesar pentru hidroliza dizaharidelor, dar în formele primare activitatea dizaharidazică este absentă şi este exprimată de lipsa sau micşorarea activităţii uneia din dizaharidazele intestinale.

În formele secundare, deoarece absorbţia dizaharidelor are loc pe parcursul intestinului subţire inclusiv duoden, capacitatea absorbtivă a mucoasei este în funcţie de integritatea morfologică a acestui segment.

## *Deficitul de lactază*

**Definiţie**

***Deficitul de lactază*** este un deficit de origine congenitală sau dobîndită, determinat de absenţa totală sau parţială a lactazei.

***Deficitul de lactază***

- **deficitul congenital de lactază**
  - *cu lactozurie (tip Holzel)*
  - *fără lactozurie (tip Durand)*
  - *tip tardiv*
- **deficitul dobîndit de lactază**

**Epidemiologie.** Deficitul congenital de lactază se evidenţiază printr-o mare variabilitate epidemiologică, în funcţie de aria geografică. În populaţiile care nu consumă lapte în mod tradiţional constituie 40-90% (aborigenii din Australia, eschimoşi, chinezi, indienii americani), pe cînd în nordul Europei 5-15% (vezi tabelul 1).

Intoleranţa la lactoză reprezintă cea mai frecventă formă a malabsorbţiei intestinale la copii, morbiditatea infantilă prin această patologie depăşeşte cifra miliardului, însă diagnosticul de intoleranţă la lactoză este stabilit extrem de rar, urmat de o terapie iraţională.

Diminuarea activităţii enzimatice a lactazei începe de obicei la vîrsta preşcolară (2-6 ani), însă se poate înregistra şi un debut tardiv, la orice vîrstă. Un adult deţine circa 5-10% din nivelul lactazei nou-născutului.

**Tabelul 1.**

*Datele epidemiologice ale deficitului congenital de lactază, tip tardiv.*

| ŢARA | % | ŢARA | % |
|---|---|---|---|
| 1. ***Olanda*** | **1** | 1. *Indienii (adulţi)* | **50** |
| 2. ***Suedia*** | **2** | 2. *Italia de nord* | **52** |
| 3. ***Australienii de origine europeană*** | **4** | 3. *Balcani* | **55** |
| 4. ***Locuitorii din nordul Europei*** | **5** | 4. *Mexicanii din SUA (bărbaţi)* | **55** |
| 5. ***Danemarca*** | **5** | 5. *Creta* | **56** |
| 6. ***Marea Britanie*** | **5-15** | 6. *Franţa de Sud* | **65** |
| 7. ***Elveţia*** | **10** | 7. *Cipru* | **66** |
| 8. ***Americanii de culoare albă*** | **12** | 8. *Evreii americani* | **68,8** |
| 9. ***Germania*** | **15** | 9. *India de sud* | **70** |
| 10. ***Austria*** | **15-20** | 10. *Italia de Sud* | **71** |
| 11. ***Rusia, Ucraina, Belarus*** | **15** | 11. *America de Sud* | **65-75** |
| 12. ***Franţa de nord*** | **17** | 12. *Libienii* | **78** |
| 13. ***Finlandia*** | **18** | 13. *Locuitorii din Asia Centrală* | **80** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 14. *Italia centrală* | 19 | 14. | *Alaska (America de Nord)* | 80 |
| 15. *India (copii)* | 20 | 15. | *Aborigenii australieni* | 85 |
| 16. *Africa* | 20-23 | 16. | *Mongolia* | 87,9 |
| 17. *Beduinii* | 25 | 17. | *China nord-estică* | 92,3 |
| 18. *India de nord* | 27 | 18. | *China* | 93 |
| 19. *Italia de sud* | 41 | 19. | *Locuitorii din Asia de Sud-Est* | 98 |
| 20. *Americanii din Africa* | 45 | 20. | *Indienii din SUA* | 100 |

**Tabelul 2.**

*Activitatea lactazei, în diferite perioade de viaţă.*

| **Perioada intrauterină** | |
|---|---|
| ***Termenul gestaţiei*** | ***Activitatea*** |
| **10-12 săpt.** | activitate lactazică în intestinul proximal |
| **17-24 săpt.** | avansarea activităţii lactazice |
| **24-28 săpt.** | avansarea activităţii lactazice în intestinul distal |
| **28-34 săpt.** | activitatea lactazică constituie 30 % (comparativ cu nou-născuţii la termen) |
| **39-40 săpt.** | activitate lactazică maximală |
| **Perioada extrauterină** | |
| ***Vîrsta*** | ***Activitatea*** |
| **6-12 luni** | diminuarea activităţii lactazice |
| **3-5 ani** | declin esenţial a activităţii lactazice |

**Etiologia** deficitului de lactază este diversă, în funcţie de tipul de deficit.

*Deficitul congenital de lactază*, cu transmitere autosomal-recesivă, este caracterizată prin incapacitatea de a sintetiza lactaza.

*Factorul genetic.* Gena lactazei este localizată pe cromozomul 2, iar mutaţia genetică care a permis intestinului să digere lactoza este o reacţie de adaptare a organismului la condiţiile mediului. Polimorfismul genetic este explicat prin faptul că unele persoane posedă un nivel ridicat al lactazei pe parcursul întregii vieţi, iar altele dezvoltă intoleranţă chiar din copilărie, fiind raportate 7 polimorfisme ale genei lactazei, asociate cu 3 haplotipuri. Persitenţa activităţii lactazice este determinată de haplotipul A şi este frecvent întîlnit în Europa de Nord, iar haplotipurile B şi C sunt mai des întîlnite la persoanele cu carenţă lactazică.

*Deficitul dobîndit de lactază* apare în diverse maladii intestinale, cu lezarea integrităţii mucoasei intestinale, atît la nivel enterocitar, cît şi prin reducerea suprafeţei de absorbţie (gastroenterita acută cu rotavirus, boala celiacă, sindromul de poluare bacteriană

*Deficitul fiziologic – neonatal.* Naşterea prematură, între 28 şi 32 de săptămîni de gestaţie, predispune copii la un nivel redus de lactază, deoarece această enzimă creşte la sfîrşitul celui de-al III trimestru (vezi tab.2).

**Fiziopatogeneza**

Activitatea lactazică comportă trei enzime ale mucoasei intestinale: β-galactozidaza neutră sau propriu-zis lactaza (glicoproteină mare fixată pe marginea bordurii în perie şi proeminentă în lumenul intestinal), β-galactozidaza acidă (o enzimă lizosomală) şi hetero-β-galactozidaza neutră (enzimă citoplas-matică). Cea mai importantă dintre acestea este considerată lactaza responsabilă, apropape în totalitate, de hidroliza lactozei alimentare. Lactoza este un dizaharid compus din glucoză şi galactoză, care sub acţiunea lactazei este scindată pînă la glucoză şi galactoză, absorbite ulterior cu ajutorul unui cotransportator sodiu-glucoză amplasat pe marginea în perie a enterocitului. Acest transportor are patru unităţi identice, unul fiind rezervat şi pentru sodiu. Energia necesară acestui transport cuplat provine din scindarea ATP-ului de către ATP-aza $K^+/Na^+$ realizîndu-se astfel o concentrare intraenterocitară a glucozei. Unitatea de cotransport a glucozei sau galactozei cu $Na^+$

dispusă în imediată apropiere de dizaharidaze, condiţionează absorbţia rapidă a glucozei şi galactozei eliberate, prevenind astfel o concentraţie hiperosmolară în lumenul intestinal. Se sugerează că glucoza şi galactoza pot fi absorbite şi prin membrana bazolaterală fără mecanism $Na^+$- dependent.

Efectul osmotic al dizaharidelor provoacă diaree, iar produsele obţinute în rezultatul fermentaţiei bacteriene a moleculelor de lactoză în intestinul gros ($CO_2$, acizi graşi, apa şi metan) conduc la apariţia manifestărilor gastro-intestinale.

***Deficitul fiziologic - neonatal*** (tranzitoriu) de lactază apare în deosebi la sugarii prematuri, şi se datorează permeabilităţii majorate (neselective) a intestinului. Semnele clinice dispar către a doua săptămînă de viaţă cînd funcţiile intestinale se maturizează şi se restabileşte permeabilitatea mucoasei intestinale.

## Deficitul congenital de lactază fără lactozurie (tip Holzel)

***Deficitul congenital de lactază fără lactozurie (Holzel, 1959)*** se caracterizează prin absenţa lactazei, cu permeabilitatea mucoasei intestinale, în limitele normei, pentru lactoză.

**Manifestările clinice** apar din primele zile de viaţă odată cu iniţierea alimentaţiei materne sau artificiale. Simptomul clinic dominant este apariţia timpurie a unei ***diareei rebele cu scaun apos***, avînd aspect de spumă verzuie şi miros acid, însoţită de balonări, borborisme şi garguimente intestinale, inducînd exicoză cu dereglări hidroelectrolitice şi malnutriţie severă, asociate de iritabilitate. Uneori aceşti copii au nefrocalcinoză.

**Diagnosticul** este evocat de debutul neonatal, caracterul diareii, malnutriţia severă, hipercalciemia, ameliorarea clinică pe fondalul regimului de excludere şi jejunoscopic, cu examen histologic, care denotă absenţa lactazei fără modificări histologice specifice.

***Regimul igienodietetic*** prevede anularea completă a lactozei din alimentaţia copilului. Excluderea laptelui din alimentaţie, inclusiv a celui matern ameliorează clinica, iar reintroducerea lui sub forme delactozate permite o creştere ponderală satisfăcătoare, acestor cerinţe corespunde *NAN fără lactoză* (*Nestle*). Mai tîrziu cînd lactoza nu ocupă un rol esenţial în raţionul copilului (*NAN confort*), poate fi reîntrodus prin cantităţi mici ca cele conţinute în iaurturi şi brînzeturi.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

## Deficitul congenital de lactază cu lactozurie (tip Durand)

***Deficitul congenital de lactază cu lactozurie (Durand, 1958)*** se caracterizează prin activitate lactazică în limitele normei, cu permeabilitate selectiv majorată a mucoasei intestinale pentru lactoză.

**Manifestările clinice** debutează din primele zile cu ***vome repetate*** după fiecare alimentare, abundente, ce conduc la deshidratare şi exicoză, spre deosebire de forma precedentă (tip Holzel). Uneori vomele sunt destul de insistente, încît pot mima o pilorostenoză, asociate cu retard ponderal sever, deşi diaree este minimă. Hiepraciduria imprimă urinei miros caracteristic, eritem al foselor inghinale şi feselor.

**Diagnosticul** este sugerat de debutul precoce, prin vome repetate, malnutriţie severă, acidozemie şi azotemie cu lactozurie, proteinurie, aminoacidurie cu afectarea secundară a rinichilor, ameliorare clinică pe fondalul regimului de excludere, jejunoscopie, cu examen histologic.

***Regimul igienodietetic*** este similar formei fără lactozurie şi constă în respectarea strictă a unui regim de excludere a produselor lactate, cu suplinirea deficienţelor instalate. Dacă la respectarea acestor condiţiii semnele clinice nu se ameliorează poate fi sugerată prezenţa unei intoleranţe pentru monozaharide.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform

conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

**Pronosticul** este variabil, în funcţie de afectarea rinichilor şi ficatului, prin metabolitii patologici din sînge.

## Deficitul congenital de lactază tip tardiv

***Deficitul congenital de lactază tip tardiv*** se caracterizează prin lipsa sau micşorarea activităţii lactazei.

**Epidemiologie.** A fost descrisă pentru prima dată în 1963 de Auricchio. Din totalul formelor deficitului de lactază acestui tip îi revine o rată de 11%.

**Etiologie.** Maladia este cauzată de micşorarea proprietăţii intestinului de a utiliza lactoza din produsele lactate şi/sau de persistenţa unei lactaze cu activitate scăzută. Odată cu întreruperea alăptării, datorită unor implicări fiziologic-adaptative lactaza îşi diminuează activitatea la 5-10% din nivelul prezent la naştere. Numeroase studii sugerează o frecvenţă de pînă la 90%, fiind definită ca defect genetic-adaptativ în gena responsabilă de reglare a sintezei lactazice, transmisă autosomal-dominant.

**Patogeneza.** Comparativ cu alte forme, în deficitul de lactază tip tardiv, enzima responsabilă se sintetizează fie în cantităţi scăzute, fie cu activitate redusă. Defectul genetic presupus micşorează sinteza precursorului în reticolul endoplasmatic şi alterează procesul posttranslaţional. În rezultat enzima acumulîndu-se în aparatul Golgi, ulterior este supusă scindării la nivelul lizosomilor, însă este posibilă şi o scindare mai prematură a enzimei.

**Manifestările clinice** se caracterizează prin diaree apoasă sau păstoasă apărută la 30 min – 1 oră după ingestia produselor bogate în lactoză. Gravitatea semnelor fiind în funcţie de volumul ingerat. Astfel pentru copiii de vîrstă mai mică semnele clinice apar după consumul unui volum de lapte ce depăşeşte 200ml, iar la adolescenţi peste 500ml, administrarea volumelor mai mici fiind tolerată de către copii fără alterarea stării generale. Diareea apare după un episod de meteorism, flatulenţă, borborisme, dureri abdominale intermitente.

**Diagnosticul** este sugerat de debutul tardiv, după întreruperea alăptării, prin diaree, meteorism, borborisme, dureri abdominale apărute la 30 min – 1 oră de la ingerarea unui volum majorat de lapte sau a produselor bogate în lactoză; de nivelul crescut de acid lactic în mase fecale şi confirmat de biopsia jejunală, ce arată scăderea nivelului sau activităţii lactazei.

**Regimul igienodietetic.** Reducerea sau supresia aportului de lactoză este unica metodă dietetică potrivită. Trebuie stabilită cantitatea produsului tolerat, iar aportul nutrientelor cu conţinut de lactoză să se facă fracţionat, pentru o creştere şi dezvoltare armonioasă a copilului.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

## Deficitul dobîndit de lactază

*Deficitul dobîndit de lactază* debutează de obicei într-un interval de la 30 minute pînă la 2 ore de la consumul alimentelor ce conţin lactoză. Efectul osmotic al dizaharidelor provoacă diaree, uneori pînă la 10-15 scaune în zi, lichide şi spumoase, asociate cu senzaţie de plenitudine, meteorism, dureri abdominale colicative.

Conform unor studii, 75 % din pacienţii cu intoleranţă la lactoză au concomitent şi intoleranţă la fructoză.

**Diagnosticul.** Deficitul de lactază se stabileşte în baza datelor clinice sugestive şi a examinărilor paraclinice. În funcţie de circumstanţele de apariţie (vîrsta debutului, suportarea unor maladii digestive cronice etc.) se poate stabili originea. Însă, cînd manifestările clinice nu sunt sigure, iar testul regimului fără lactoză nu este concludent se iniţiază testările paraclinice.

***Proba de toleranţă la lactoză*** apreciază nivelul glicemiei şi galactozemiei, după administrarea unei soluţii izoosmotice preparate din 1-2 g/kgc de lactoză şi 400 ml apă. Testul se consideră pozitiv cînd la scurt timp după ingerare apare diareea spumoasă cu miros acriu, galactozemia apreciată peste fiecare 30 min. timp de 2 ore (4 probe) nu

depăşeşte valorile iniţiale cu 0,5 mg/l, iar glicemia cu 2mg/l.

***Determinarea pH-ului fecal*** sugerează prezenţa maldigestiei dizaharidelor prin valori < 6, ***evaluarea osmozei maselor fecale*** remarcă o diferenţă ce depăşeşte concentraţia electrolitică cu 50 mOsm. *Aprecierea hidrogenului în aerul expirat* sugerează diagnosticul cînd depăşeşte 20 ppm, iar *măsurarea cantitativă a activităţii lactazei* în bioptatul jejunal se impune cînd nivelul acesteia ajunge < 13 UI/g.

**Diagnosticul diferenţial**, iniţial se face între formele clinice ale deficitului de lactază (vezi tabelul 3). Alte patologii sunt intoleranţa la proteinele laptelui de vacă, ce se diferenţează prin manifestări alergice şi tolerarea laptelui de mamă, comparativ cu deficitul de dizaharidaze în care clinica se realizează indiferent de laptele ingerat, iar persistenţa manifestărilor clinice şi la excluderea laptelui matern sugerează un deficit de monozaharidaze.

**Tabelul 3.**

*Diagnosticul diferenţial al formelor clinice ale deficitului de lactază*

| TIPUL DEFICITULUI | DEBUTUL | CLINICA | MANIFESTĂRI SUPLIMENTARE |
|---|---|---|---|
| *Deficitul congenital de lactază cu lactozurie* ***(tip Holzel)*** | - odată cu introducerea laptelui în alimentaţie | - diaree rebelă<br>- scaun apos<br>- spumos<br>- verzui<br>miros acid | - colici abdominale<br>- borborisme intestinale<br>- exicoză cu dereglări hidro-electrolitice<br>- malnutriţie severă<br>- uneori nefrocalcinoză |
| *Deficitul congenital de lactază fără lactozurie* ***(tip Durand)*** | - odată cu introducerea laptelui în alimentaţie | - diaree rebelă<br>- scaun apos<br>- spumos<br>- verzui<br>- miros acid | - vome abundente după fiecare alimentaţie, ce pot mima pilorostenoza<br>urină cu miros acid<br>- malnutriţie severă |
| *Deficitul de lactază tip tardiv** | - la 30 min – 1 oră după ingestia produselor bogate în lactoză | diaree apoasă sau păstoasă | - meteorism, flatulenţă, borborisme<br>- colici abdominale intermitente |
| *Deficitul dobîndit (secundar) de lactază* | - pe parcursul vieţii | - spumos-apos<br>- exploziv<br>- galben deschis<br>- miros acriu | - meteorism, flatulenţă, borborisme<br>- colici abdominale |

***Notă:***
* *Manifestările clinice* sunt în funcţie de volumul de lapte ingerat. La copiii cu vîrste mai mici fenomenele specifice apar după consumul > 200 ml, iar la adolescenţi – după administrarea unui volum > 500ml.

***Regimul igienodietetic.*** Deficitul de lactază vizează cîteva directive: excluderea sau reducerea lactazei din raţia copilului, suplinirea deficitului glucidic prin alte hidrocarburi, echilibrarea deficitului calcic, reecilibrare hidroelectrolitică, administrarea substituienţilor enzimatici.

*În formele congenitale* alimentaţia nou-născutului se face foarte restrictiv şi se păstrează pe toată viaţa. În funcţie de vîrstă, pentru copiii cu deficit congenital de lactază sunt indicate formulele fără lapte (*„NAN fără lactoză"*, *„NAN confort"* *„Clinutren Junior"*).

În *formele dobîndite* tratamentul prevede medicaţia maladiei de bază cu reducerea sau scoaterea completă a laptelui şi produselor lactate din alimentaţie (iaurt, brînză proaspătă, brînză fermentată) pînă la restabilirea morfofuncţională a enterocitelor.

Este important să se examineze atent aşa-zisele produse non-lactate, cum ar fi laptele praf pentru cafea sau frişca vegetală, care pot conţine ingrediente derivate din lapte,

şi deci, pot conţine lactoză. Trebuie citite cu atenţie etichetele de la produsele alimentare, căutînd nu numai laptele sau lactoza, ci şi cuvinte ca zer, lapte bătut, produse intermediare din lapte, produse solide din lapte praf şi lapte praf degresat. Dacă oricare din acestea apare pe etichetă, produsul poate conţine lactoză.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

## *Deficitul de sucrază*

**Definiţie.** ***Deficitul de sucrază (zaharază)*** este o maladie congenitală sau dobîndită caracterizată prin absenţa sau reducerea activităţii sucrazei.

**Epidemiologie.** Incidenţa deficitului este dependentă de arealul cercetat, în SUA ajunge pînă la 0,2%, printre eschimoşii din Groenlanda - pînă la 5%.

**Etiologie.** Deficitul congenital este o mutaţie genică transmisă autosomal recesiv care implică sinteză aberantă cu dereglarea transportului şi activităţii enzimatice. Deficitul dobîndit de sucrază ca regulă nu se manifestă izolat, dar se asociază cu deficitul secundar de lactază.

**Patogeneza.** Mutaţia genică produsă este responsabilă de un defect al maltazei I sau invertazei, care nu permite scindarea sucrazei în monozaharide componente, adică glucoză şi fructoză.

**Manifestările clinice** debutează neonatal, în 2/3 cazuri, sau odată cu administrarea amestecurilor îndulcite, prin diaree rebelă, cu miros acid, uneori însoţită de pusee febrile (38,5-39,5°C), stare de rău general cu hiperhidroză, colici abdominale, paloarea tegumentelor, meteorism, uneori vomă. La copiii de > 1 an manifestările clinice sunt atipice, instabile, cu perioade de diaree păstoasă, meteorism, disconfort abdominal, emisii de gaze.

**Diagnosticul** este facilitat de un regim de excludere a zaharozei din raţia copilului şi prin testul cu zaharoză (2mg/kg), care în caz de deficit zaharazic induce tabloul clinic anterior descris. Diagnosticul este confirmat de micşorarea activităţi sucrazei la cercetarea histoenzimatică din intestinul subţire.

**Regimul igienodietetic** începe prin excluderea din raţia copilului a amidonului, deoarece pînă la 2 ani există o mare probabilitate ca deficitul de zaharază să fie combinat cu cel de izomaltază. După această vîrstă copiii tolerează suficient soia, orezul, cartofii. Considerînd principiile regimului alimentar, copiii cu deficit de sucrază pot fi alimentaţi cu *„NAN fără lactoză"*, *„Alfare"* şi *„Clinutren Junior"*.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

**Evoluţia. Complicaţii. Pronosticul.** Drept consecinţă a unei asimilări neefective copiii cu intoleranţă pentru zaharoză fac stări de malnutriţie.

## *Deficitul de sucrază-izomaltază*

**Definiţie.** ***Deficitul de sucrază-izomaltază*** este lipsa sau diminuarea congenitală sau dobîndită a activităţii sucrazei şi reducerea marcată a activităţii izomaltazei.

**Epidemiologie.** Deficitul de sucrază a fost descris primar de Weijers, în 1960, iar Anderson, în 1963, a expus deficitul de izomaltază, sugerînd un nou concept de deficit de sucrază-izomaltază.

**Etiologie.** Deficitul genetic se transmitere autosomal recesiv, mutaţia genică implicată fiind situată pe cromozomul 3 (ce controlează sinteza sucrazei-izomaltazei), iar în cazul deficitului secundar factorii etiologici rămîn neelucidaţi.

**Patogeneza.** Maladia se datorează mutaţiei proteinei-transportatoare, destinate transportului sucrazei şi izomaltazei din reticolul endoplasmatic în zona marginii în perie a enterocitului. *In vitro* au fost recunoscute mai multe fenotipuri ale deficitului. În fenotipul 1 se sintetizează o enzima anormală cu greutate moleculară mare, care-i blochează eliberarea din reticolul endoplasmatic; în fenotipul 2 enzima, fiind glicozilată incomplet, este blocată în aparatul Golgi; în fenotipul 3 se sintetizează o enzimă

inactivă; în fenotipul 4 este dereglată distribuirea enzimei în membrana bazolaterală a enterocitelor, iar în fenotipul 5 sunt prezente reziduuri de prolină care afectează structura secundară şi procesul de maturizare intracelulară a enzimei. Indiferent de fenotipul deficitului, enzima sintetizată nu este capabilă de a hidroliza dextrinele şi sucrazele (zaharoza, produsele digestiei pancreatice a amidonului, etc.).

**Manifestările clinice** apar odată cu introducerea amestecurilor (alimentaţiei) ce conţin zaharoză şi dextrine (fructe). În primele săptămîni sau luni apare diaree apoasă cu miros acid, meteorism, colici abdominale, pusee de deshidratare cu febră, retard ponderal. Pofta de mîncare şi setea sunt exagerate. La copiii mai mari de 6 luni un aport alimentar redus de sucrază-izomaltază aduce după sine o diaree păstoasă, la ingerarea > 500g diareea este apoasă, apar balonări, retard staturoponderal.

**Diagnosticul** este sugerat de pH < 5 al scaunului, datorat fermentaţiei exagerate, predominarea bacililor Gram + în flora intestinală *(Bacillus acidophilus)*. Este crescută rata acidului acetic, acidul lactic ajungînd pînă la 30-50 nmol/zi. O parte din dizaharidele alimentare se regăsesc în scaun, iar o cantitate mică de sucroză se elimină cu urina.

***Încărcarea cu zaharoză*** denotă o curbă glicemică în platou.

***Examenul histochimic*** al mucoasei intestinale apreciază că activitatea dizahridazică a sucrazei este nulă, iar a izomaltazei < 20-25%.

**Tratamentul** constă în excluderea alimentelor ce conţin zaharoză (fructe, cereale, legume, dulceaţă, gem) şi limitarea celor ce conţin amidon (cartofi, soia, orez etc.). În alimentaţia copiilor cu deficit de zaharază-izomaltază se recomandă *„Alfare"*, *„NAN fără lactoză"* şi *„Clinutren Junior"*.

Produsele făinoase se introduc după vîrsta de 8-12 luni, preferabile fiind terciurile din cereale ale firmei *Nestle*, deoarece acestea sunt produse după tehnologia CHE, de prelucrare cruţătoare a cerealelor, care menţin valoarea nutritivă înaltă, asimilare bună, păstrarea glucidelor naturale fără suplimentare de zahăr, solubilitate eficientă şi absorbţie înaltă a nutrienţelor. În formele dobîndite regimul de excludere trebuie respectat pentru toată viaţa. Suplinirea deficitelor instalate, în special a celui de vitamina C, este ca pentru orice sindrom de malabsorbţie.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

**Evoluţia.** După întreruperea aportului de zahăr şi fructe manifestările clinice se remit, dar îşi păstrează riscul de recidivare la orice tentativă de a administra fructe sau produse cu adaos de zahăr. Cu toate că deficitul se menţine pe parcursul întregii vieţi, către vîrsta de 2 ani tolerarea produselor ce conţin sucrază şi izomaltază creşte, astfel încît adolescenţii pot absorbi în jur de 50 g /zi de zaharază.

**Complicaţiile** posibile sunt stagnarea ponderală şi deficitele nutriţionale, uneori dehidratarea severă şi asocierea complicaţiilor infecţioase.

**Pronosticul** maladiei este favorabil, la respectarea restricţiilor alimentare şi suplinirea adecvată a deficitelor instalate.

## *Deficitul congenital de trehalază*

**Definiţie.** ***Deficitul de trehalalză*** este o maladie congenitală sau dobîndită, caracterizată prin absenţa sau reducerea activităţii trehalazei.

**Epidemiologie.** Descrisă primar de Begoz, în 1971 este considerată o entitate rară pentru copiii de vîrstă mică şi excepţională pentru sugari.

**Etiologia** deficitului poate fi congenitală, transmisă autosomal dominant sau secundară (boli digestive cronice). Trehalaza reprezintă un dizaharid din componenţa ciupercilor, dar specific şi unor microorganisme, ca: insecte, ascaride. În cantităţi mai mari trehaloza se conţine în ciupercile tinere (1,4%), pentru că în cele mai bătrîne ea reuşeşte să fie scindată în glucoză.

**Patogeneza.** Absenţa sau reducerea trehalazei pe marginea în perie a enterocitelor este cauza mecansimelor ce decurg după

cascada patogenică a diareilor din malabsorbție. Dizaharidul nemetabolizat declanșează o diaree osmotică.

**Manifestările clinice** apar la 30 min după alimnetație și sunt desemnate de dureri abdominale colicative, diaree apoasă, uneori profuză, care duce la deshidratare cu sindrom convulsiv, meteorism, borborisme intestinale, vărsături, care se produc uneori în timpul mesei.

**Diagnosticul** este sugerat de testul pozitiv al toleranței la trehalază. Examenul *histologic a mucoasei jejunale* arată o mucoasă neschimbată cu activitate trehalazică scăzută sau nulă. Adesea însă, cazurile de deficit dizaharidazic prin trehalază se ascund în totalitatea intoxicațiilor cu ciuperci.

**Regimul igienodietetic** constă în excluderea ciupercilor din alimentație pe tot restul vieții.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice și suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbției intestinale.

## Malabsorbția monozaharidelor

Monozaharidele (glucoza, galactoza, fructoza) sunt molecule glucidice foarte hidrofile cu un diametru de 0,7-1nm, care nu sunt capabile de sine stătător să difuzioneze prin structurile lipidice ale membranelor enterocitare și joncțiunile intercelulare.

### *Deficitul de glucoză-galactoză*

**Definiție.** ***Deficitul de glucoză-galactoză*** este o dereglare congenitală sau dobîndită în difuzia membranară a glucozei și galactozei.

**Epidemilogie.** Maladia pentru prima dată a fost descrisă concomitent în Franța și Suedia, ca „diaree cronică determinată de malabsorbția monozaharidelor", de către Laplane, Lindquist, în 1962. În prezent este considerată cazuistică.

**Etiologia** maladiei sunt anomaliile din membrana microvilozitară a enterocitelor moștenite după tipul autosomal recisiv. Deficitul dobîndit de glucoză-galactoză este o condiție apărută în urma puseelor de diaree infecțioasă, intervenții chirurgicale pe jejunul proximal, etc.

**Patogeneza.** Defectul genetic, localizat la nivelul cromozomului 2, este responsabil de lipsa sau ineficiența sintezei sau localizării cotransportorilor pentru glucoză-galactoză, astfel perzînd proprietatea de a migra spre membrana marginii în perie a enterocitelor. În forma primară malabsorbția congenitală a galactozei este condiționată în special de anomaliile de localizare și mai rar de funcția cotransportorilor. Monozaharidele rămase în lumenul intestinal, după gradientul osmotic sunt cauza acumulărilor lichidiene.

În deficitul dobîndit de glucoză-galactoză, factorii etiologici duc la creșterea exuberantă a florei condiționat patogene în lumenul duodenal, care deconjugînd sărurile biliare măresc rata acizilor biliari și blochează transportul monozaharidelor.

**Manifestările clinice** sunt variabile în funcție de forma clinică a deficitului.

*Deficitul congenital de glucoză-galactoză* debutează din primele zile după alimentarea cu lapte sau soluție de glucoză. Diareea este apoasă, cu miros acriu, se repetă cu o frecvență de 10-20 scaune în zi, fiind cauza deshidratărilor, a malnutriției marcate, care pot duce la deces. Copiii nu au vome, dar prezintă o sete exagerată și uneori pusee febrile. Suprimarea alimentărilor la piept ameliorează scaunul, dar la 2-3 ore după reluarea acestora, tabloul clinic se repetă.

*Deficitul secundar de glucoză-galactoză* debutează după alimentarea cu lapte a copiilor de vîrste între 2 săptămîni și 10 luni, care au suportat una sau mai multe din stările sus numite. La copii apare diareea apoasă cu miros acid, dehidratare pînă la exicoză și scăderea în pondere, care durează de la cîteva zile pînă la cîteva luni.

**Diagnosticul.** La *examenul coprologic* scaunul conţine în exces acizi lactic şi volatili, glucoză, galactoză şi are reacţie acidă; *examenul sumar al urinii* arată o glucozurie cu galactozurie, care poate ajunge pînă la 20g/zi, aminoacidurie şi proteinurie cu valori de pînă la 1,0-1,5 g/l în 24 ore; *încărcarea cu lactoză, galactoză, glucoză* sunt însoţite de curbe glicemice plate; *examenul histologic* denotă o mucoasă intestinală neschimbată, iar *examenul histoenzimatic* denotă o activitate dizaharidazică adecvată.

**Regimul igienodietetic** constă în excluderea din alimentaţie a produselor ce conţin glucoză, galactoză şi a tuturor hidraţilor de carbon, care prin hidroliză eliberează aceste monozaharide. Din primele zile copilul se alimentează parenteral cu suplinirea aportului glucidic prin fructoză. Ulterior pot fi introduse amestecuri de lapte omogenizat precum *„NAN fără lactoză"*, *„NAN comfort"*, *„Alfare"*, *„Clinutren" (Nestle)*, întrucît corespund necesităţilor OMS, pot fi solubilizate eficient prin metode simple, în condiţii de domiciliu, au gust plăcut, sunt bine asimilate şi nu conţin gluten. Este importantă suplinirea trigliceridelor cu lanţ scurt şi mediu, cu microelemente, vitamine.

Spre vîrsta de 6-12 luni alimentaţia poate fi diversificată dar, consumul de lapte, zahăr şi amidon necesită o limitare indefinită, pe tot parcursul vieţii bolnavului.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

**Evoluţia.** Diagnosticul tardiv şi tratamentul inadecvat induc deshidratări severe, acidoză metabolică şi uneori sfîrşit letal. Depistarea precoce, asociată cu restricţiile alimentare evidenţiază o evoluţie favorabilă.

**Complicaţiile** sunt desemnate de nefrocalcinoză, miocardită, etc. Cu toate că deficitul este congenital cu timpul copiii dezvoltă o anumită toleranţă faţă de glucoză fiind posibil consumul unor cantităţi mici.

**Pronosticul** este favorabil, în cazul stabilirii precoce a diagnosticului şi tratament adecvat, iar în caz contrar posibilele complicaţii (hipoglicemia apărută în 75%) pot fi cauza decesului.

## *Deficitul de fructoză*

**Definiţie.** ***Deficitul de fructoză*** este o dereglare congenitală sau dobîndită în difuzia membranară a fructozei.

**Etiologia** maladiei este consumul excesiv al produselor ce conţin cantităţi majorate de fructoză: prune, struguri, băuturi răcoritoare îmbogăţite cu fructoză, curmale, smochine, sirop de porumb, etc.

**Fiziopatogeneza.** Difuzia dereglată a fructozei spre deosebire de alte deficite monzaharidazice este explicată de posibilităţile limitate în transportul acesteia, decît de deficitul congenital, astfel încît din lumenul intestinal pot fi absorbite doar 70% din aportul fructozei. Pătrunderea în enterocit a acestui monozaharid este facilitată de un transportator de capacitate mare, dar cu afinitate slabă, numit GLUT 5. El reprezintă o proteină cu greutate molecualră ~ 50 kDa, localizată pe marginea în perie a enterocitelor din 1/3 medie a vilozităţilor şi face parte dintr-o familie cu caracterisitici celulare şi funcţionale asemănătoare (GLUT 1-5), care asigură transferul glucozei.

**Manifestările clinice** sunt desemnate de diaree osmotică tranzitorie, meteorism, borborisme intestinale, care răspund favorabil la excluderea sau limitarea aportului de fructoză.

**Regimul igienodietetic** constă în respectarea regimului fără fructoză, în special excluderea fructelor uscate (smochine, prune, stafide) Tratamentul statutului nutriţional şi echilibrului hidroelectrolitic, în caz de necesitate.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

**Evoluţia. Complicaţii. Pronosticul.** Maladia evoluează favorabil, rar se complică cu deshidratări severe şi are un prognostic favorabil.

## *Deficitul de glucoză-galactoză-fructoză*

**Definiţie.** ***Deficitul secundar de glucoză, galactoză şi fructoză*** este o dereglare dobîndită în difuzia membranară a glucozei, galactozei şi fructozei.

**Etiologie.** Este o condiţie apărută în urma puseelor de diaree infecţioasă, intervenţii chirurgicale pe jejunul proximal, etc.

**Patogeneza.** Factorii etiologici duc la creşterea exuberantă a florei condiţionat patogene în lumenul duodenal, care deconjugînd sărurile biliare măresc rata acizilor biliari şi blochează transportul monozaharidelor.

**Manifestările clinice** debutează după alimentarea cu lapte a copiilor de vîrste între 2 săptămîni şi 10 luni, care au suportat una sau mai multe din stările sus numite. La copii apare diareea apoasă cu miros acid, dehidratare pînă la exicoză şi scăderea în pondere, care durează de la cîteva zile pînă la cîteva luni.

**Regimul igienodietetic.** Manifestările clinice se ameliorează la excluderea di- şi monozaharidelor şi reapar la reintroducerea lor.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţici intestinale.

**Evoluţia. Complicaţiile. Pronosticul.** Evoluţia maladiei este favorabilă în cazul stabilirii precoce a diagnosticului şi administrarea tratamentului adecvat, iar în caz contrar posibilele complicaţii (hipoglicemia apărută în 75%) pot fi cauza decesului.

# Malabsorbţia lipidelor

**Lipidele** constituie 30-40% din energia produsă din nutriente.

**Fiziopatogeneza**

**Digestia** lipidelor iniţiază în cavitatea bucală, ulterior masticaţiei, acestea sunt emulsionate în vezicule cu o suprafaţă totală mare, ce conţin trigliceride acoperite de un strat format din molecule de colesterol printre care sunt fixate moleculele de lecitină. După emulsionare lipidele sunt supuse acţiunii lipazei lingvale sintetizate de glandele seroase von Ebner. Lipaza lingvală are semnificaţie majoră la nou-născut, hidrolizînd cca jumătate din grăsimile ingerate, acoperind prin aceasta acţiunea lipazei pancreatice imatură pe parcursul primului an de viaţă.

*Digestia gastrică* continuă digestia intraluminală a lipidelor, lipaza lingvală îşi continuă acţiunea chiar şi în prezenţa unui pH acid. Suplimentar, circa 10% din trigliceridele nescindate în cavitatea bucală, ajunse în stomac sunt hidrolizate de lipaza gastrică într-o moleculă de diglicerid şi o moleculă de acid gras neionizat. Lipaza gastrică este secretată în regiunea fundică de către celulele parietale, rezistă la acţiunea pepsinei şi se inactivează în prezenţa tripsinei şi a sărurilor biliare.

*Digestia duodenală* este asigurată de acizii biliari şi enzimele lipolitice pancreatice. La intrarea în lumenul duodenal în funcţie de lipoliza gastrică cea mai mare parte a lipidelor se află sub formă de vezicule, micele simple (complex alcătuit din mai multe molecule de acizi biliari) şi micele complexe (micele formate de acizi biliari şi lecitină), iar ulterior sunt supuse acţiunii enzimelor lipolitice.

*Digestia intestinală* a lipidelor rezultă prin: acizi graşi cu lanţ mediu şi lung, trigliceride cu lanţ mediu, lisolecitină şi colesterol.

**Absorbţia lipidelor**

După traversarea membranei enterocitare acizii graşi cu lanţ scurt şi mediu, colesterolul, lisolecitina se supun fazei enterocitare de absosrbţie care se realizează în trei etape:

- *transportul intracitoplasmatic al produselor de lipoliză;*
- *resinteza enterocitară a trigliceridelor, lecitinei şi reesterificarea colesterolului;*
- *integrarea şi transportarea lipoproteinelor în circulaţia limfatică.*

**Etiologia** malabsorbţiei lipidice poate fi cauzată de:

- **deficitul congenital** *al enzimelor lipolitice:*
  - abetalipoproteinemia
  - boala Anderson
  - boala Wolman
  - sindromul Sheldon-Rey
  - deficitul izolat de lipază pancreatică
- **deficitul dobîndit** *al enzimelor lipolitice:*
  - pancreatite cronice.
- **dereglarea secreţiei şi circulaţiei acizilor biliari.**

## Abetalipoproteinemia

**Definiţie.** ***Abetalipoproteinemia*** este o maladie ereditară, cu transmitere autosomal recisivă, determinată de deficitul sintezei betalipoproteinelor.

*Sinonime: sindromul Bessen-Corntsveigh, acantocitoza.*

**Epidemiologie.** Primele cazuri au fost raportate, în 1950, de către Basen şi Kornzweig, iar, în 1960, a fost denumită ca abetalipoproteinemie. Pînă în prezent au fost raportate în jur de 50 cazuri şi apare mai frecvent în căsătoriile cu legături de rudenie.

**Etiologie.** Maladia se transmite autosomal recisiv, iar defectul genetic afectează gena ce codifică sinteza proteinei microzomale de transfer al trigliceridelor.

**Patogeneza.** Mutaţia genei codificatoare de proteina microzomială de transfer a trigliceridelor rezultă prin deficitul apolipoproteinelor B-48 şi B-100, care sunt utilizate în sinteza şi exportul de chilomicroni şi VLDL, iar patogenia acantocitozei din această maladie rămîne încă neelucidată.

**Morfopatologie.** *Macroscopic*, vilozităţile intestinale sunt normale, iar *microscopic*, celulele epiteliale sunt cilindrice cu protoplasmă spumoasă deschisă la culoare şi cu nuclei localizaţi bazal de dimensiuni nu prea mari. Se evidenţiază o acumulare abundentă de picături lipidice, iar sub microscopul eletronic se vizualizează imposibilitatea reţelei endoplasmatice enterocitare de a sintetiza apoproteina.

**Manifestările clinice** apar în primele luni de viaţă şi sunt dominate de simptomele digestive, neurologice, oculare, osteomusculare.

***Manifestările digestive*** debutează neonatal, prin vome, ce induc retardul staturoponderal. Diaree, pînă la 3-6 ori în zi, de consistenţă păstoasă, lucios, grăsos, cu miros fetid, similar bolii celiace, doar că se dezvoltă înainte de introducerea făinoaselor în alimentaţie.

***Manifestările neurologice*** apar după vîrsta de 5-10 ani, prin arefelexie osteotendinoasă, hipotonie musculară, ataxie statică şi dinamică, ce creează confuzii de diagnostic cu ataxia Friedreich.

***Manifestările oculare*** sunt desemnate prin: retinită pigmentară, diminuarea acuităţii vizuale şi adaptării la obscuritate, cecitate nocturnă, apariţia pe retină a petelor albe maculare.

***Manifestările osteomusculare*** includ contracturi şi atrofie musculară, cifoscolioză.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** invocă anemie hemolitică, cu acantocitoză (eritrocite dinţate, sub formă de arici de mare) şi încetinirea VSH-ului.

***Testele biochimice*** denotă un semn biologic constant – rata destul de micşorată a lipidelor plasmatice totale (~ 1g/l), a colesterolului (< 0,5g/l), trigliceridelor (aproape 0), fosfolipidelor.

***Electroforeza, ultracentrifugarea şi tehnicile imunochimice*** arată absenţa β-lipoproteinelor plasmatice (LDL), apoproteina β.

Sugestiv este prînzul de probă hiperlipidic, care nu duce la apariţia chilomicronilor în ser.

Rata vitaminei E şi a carotenului care sunt transportate de către β-lipoproteine este „0", iar cea a vitaminei A este diminuată.

***Examenul coprologic*** evidenţiază steatoree cu carater tranzitor.

***Examenul endoscopic*** redă o mucoasă duodenală cu aspect particular „albă ca zăpada", iar vilozităţile intestinale sunt de formă şi înălţime normală.

***Examenul histologic.*** Celulele epiteliale superficiale sunt umplute cu vacuole grăsoase sudanofile, aceste vacuole destind citolpasma enterocitelor, deşi la microscopul electronic nu poate fi vizualizat nici un chilomicron. Se mai confirmă şi absenţa cisternelor Golgi, care conţin VLDL.

Este recomandat consultul specialiştilor: gastroenterolog, hematolog, neurolog, oftalmolog, ortoped, cardiolog, genetic, nutriţionist.

**Regimul igienodietetic** al maladiei constă în respectarea unui regim diminuat în grăsimi sau folosirea grăsimilor naturale, cu trigliceride cu lanţ mediu. Unor astfel de cerinţe corespund amestecurile *„Alfare"*, *„Clinutren" (Nestle)*.

Datorită măsurilor dietetice precoce, manifetările digestive se ameliorează, cu o creştere staturoponderală adecvată vîrstei.

**Tratamentul medicamentos.** În cîteva cazuri, descrise în literatura de domeniu, tratamnetul cu doze mărite de vitamina E (100 mg/kgc/zi) au stopat evoluarea dereglărilor neurologice sau au putut fi prevenite. Aceşti copiii necesită doze suplimentare de vitamina A, vitamina K (vezi capitolul *„Malabsorbţia vitaminelor"*).

**Evoluţia. Complicaţiile.** Hipotrofia se instalează în primele cîteva săptămîni. Copiii adesea fac recurenţe infecţioase ale arborelui bronşic şi a urechii medii. Apar deformări osoase ca cifoscolioză.

**Pronosticul** maladici în acantocitoză este determinat de progresarea manifestărilor oculare şi celor neurologice, decesul fiind cauzat de recurenţele infecţioase grave.

## Boala Anderson

**Definiţie.** ***Boala Anderson*** este o maladie genetică, cu transmitere autosomal-recesivă, cu defect de glicozilare, ce determină absenţa formării şi secreţiei chilomicronilor.

**Epidemiologie.** Primar a fost descrisă de Anderson, în 1961.

**Etiologie.** Este un defect de glicozilare, ce determină absenţa formării şi secreţiei chilomicronilor.

**Patogeneza.** Mecanismul molecular al maladiei Anderson rămîne necunoscut. Apo-β este sintetizată în enterocite, chilomicronii nefiind exportaţi.

**Manifestările clinice.** Această maladie realizează malabsorbţie cu steatoree şi retard staturoponderal.

**Diagnosticul.** ***Testele biochimice.*** Rata periferică a colesterolului, β-lipoproteinelor, trigliceridelor este scăzută, dar nu absentă, ca în cazul abetalipoproteinemiei. Prezenţa β-lipoproteinelor scăzute constituie un element de diferenţiere cu abetalipoproteinemia unde acestea sunt lipsă. Rata plasmatică a apo-β este redusă la 30-50% din valoarea normală.

***Examenul histologic*** cu încărcare grăsoasă a enterocitelor este compatibil cu cel abetalipoproteinemiei, dar nu este însoţit nici de acantocitoză, nici de manifestări neurologice, nici oculare.

**Regimul igienodietetic** constă în respectarea regimului diminuat în grăsimi, care permite normalizarea scaunelor şi reînceperea creşterii staturoponderale.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale şi fibrozei chistice.

## Boala Wolman

**Definiţie.** ***Boala Wolman*** este maladie cu transmitere autosomal-recesivă, cu deficit enzimatic al lipazei.

*Sinonime: xantomatoza familială primitivă.*

**Epidemiologie.** Incidenţa maladiei este 1 caz la 500000 de nou născuţi.

**Etiologia** nu este elucidată, însă se presupune că apare la copii de la părinţi cu legături de rudenie, fiind o lipidoză cu caracter familial.

**Patogeneza.** În ficat şi splină lipseşte lipaza acidă intracelulară care ar activa trigliceridele şi eterii colesterolici, în rezultat aglomerîndu-se intracelular. Steatoreea se datorează blocadei canalelor limfatice în *lamina propria* a mucoasei.

**Morfopatologie.** *Macroscopic*, ficatul şi splina sunt majorate şi conţin mult colesterol, eteri colesterolici şi trigliceride. Astfel de depuneri se urmăresc şi în alte organe. Mucoasa intestinală este granuloasă cu nuanţă galben-aurie. *Microscopic*, vilozităţile intestinale sunt deformate, iar *lamina propria* a mucoasei şi submucoasei conţine infiltrate histiocitare lipidice. O asociere frecventă este majorarea bilaterală a suprarenalelor şi calcificarea lor difuză.

**Manifestările clinice** desemnează două forme: forma timpurie şi forma cu debut tardiv.

***Forma timpurie*** debutează neonatal, prin vome, anorexie, diaree grăsoasă, de consistenţă apoasă sau păstoasă cu miros fetid, asociate cu perioade febrile de lungă durată, iar *forma cu debut tardiv* evoluează mai uşor.

*La examenul fizic*, abdomenul este mărit în volum, apare hepatosplenomegalia, hipotrofia.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** denotă anemie, limfocite vacuolizate şi VSH majorat. ***Mieloграma*** evidenţiază histiocite spumoase cu protoplasmă albăstruie. ***Laparoscopic*** se arată ficat mărit, lucios, de culoare galbenă, consistenţă densă, iar seroasa intestinului este acoperită de o o reţea de vase limfatice dilatate. ***La biopsia hepatică***, hepatocitele şi celulele Cupfer sunt vacuolizate şi conţin lipide sudanofile. ***Examenul radiologic*** pune în evidenţă calcinate suprarenale, care uneori pot fi confirmate doar prin examinare histologică.

*Diagnosticul* poate fi sugerat la fiecare sugar care prezintă diaree grăsoasă cronică, hepatosplenomegalie, hipotrofie şi calcinate suprarenale la examenul radiologic.

**Tratamnet medicamentos** specific nu există, însă în ultimii ani se sugerează transplantul de măduvă osoasă.

**Pronosticul** acestei maladii este fatal: în forma neonatală decesul survine în primele 6 luni după naştere, iar în forma cu debut tardiv, ca regulă în a al doilea an de viaţă în urma infecţiilor intercurente sau a hipotrofiei.

## Sindromul Sheldon –Rey

**Definiţie.** ***Sindromul Sheldon – Rey*** este o maladie genetică, cu transmitere autosomal-recisivă, prin afectarea selectivă sau totală a secreţiei lipazei pancreatice.

**Etiologia** maladiei nu este definitivată, însă au fost înregistrate cazuri de îmbolnăvire după suportarea varicelei.

**Manifestările clinice** sunt diareea grăsoasă, în care grăsimile se desprind sub forma unui lichid oranj, cu aspect de „unt topit". Pofta de mîncare este păstrată, iar dezvoltarea staturo-ponderală şi neuro-psihică corespunde vîrstei.

**Diagnosticul.** ***Examenul coprologic*** denotă eliminări crescute de grăsimi, în special a celor neutre. ***Testul cu D-xiloză*** şi cel al transpirului sunt negative.

În sucul pancreatic pe fondalul unor cantităţi reduse de tripsină şi amilază, se atestă o lipsă parţială sau totală de lipază pancreatică.

**Tratamentul medicamentos** constă în administrarea dozelor majore de fermenţi pancreatici (**Pangrol®10000, 25000, Mezim® forte10000**) cu respectarea unui regim hipercaloric. Deficitul congenital de lipază se poate aboli după vîrsta de un an.

## Deficitul izolat de lipază pancreatică

**Definiţie.** ***Deficitul izolat de lipază pancreatică*** este o maladie genetică, cu transmitere autosomal-recisivă, exprimată prin deficitul izolat de lipază pancreatică.

**Epidemiologie.** Primul caz de deficit al lipazei pancreatice a fost descris în 1964 de către Sheldon.

**Etiologia** rămîne neelucidată.

**Patogeneza.** Este o aberaţie cu mecanism molecular necunoscut. Gena este localizată pe cromosomul 10 (q.24-26). Ea este o proteină formată din 50 kDa, alcătuită dintr-un singur lanţ polipeptidic slab glicozilat. Bilanţul absorbţiei evidenţiază o steatoree majoră de 30-50% din grăsimile ingerate. Creatoreea şi amiloreea nu sunt caracteristice deoarece proteazele şi lipaza sunt secretate în cantităţi normale. Lipaza lingual nu compensează decît foarte puţin deficitul lipazei pancreatice.

**Manifestările clinice** debutează foarte precoce, prin diaree, cu scaune voluminoase, foarte grase, uneori grăsimile se separă de scaune şi provoacă scurgere anală fiind cauza pătării albiturilor. În rest copilul este asimptomatic creşterea şi dezvoltarea fiind normală. În literatura de domeniu există însă şi referiri despre debutul tardiv al acestei maladii, dar cu o clinică mai modestă.

**Diagnosticul.** ***Tubajul pancreatic*** denotă absenţa activităţii lipazice, pe cînd alte activităţi enzimatice sunt în limitele normei.

**Tratamentul** constă în respectarea regimului diminuat în grăsimi, care permite normalizarea scaunelor şi reînceperea creşterii staturoponderale (vezi „Mucoviscidoză"), dar şi suplinirea enzimelor pancreatice cu fermenţi (**Pangrol®10000, 25000, Mezim®forte 10000**).

## Malabsorţia congenitală a sărurilor biliare

**Definiţie.** ***Malabsorţia congenitală a sărurilor biliare*** este o maladie genetică, cu transmitere autosomal-recisivă, exprimată prin deficitul congenital al sărurilor biliare.

**Etiologie.** A fost descrisă pentru prima de dată de Balister, în 1977. Recent a fost confirmată ca o anomalie de transfer activ a sărurilor biliare datorată mutaţiei în gena SLC 10A2 codată pentru transportul $Na^+$ dependent de sărurile biliare.

**Fiziopatogeneza.** Acizii biliari „primari" (acidul cholic şi acidul chenodezoxicholic) sunt sintetizaţi în hepatocite din colesterol în raport de 2/3. Excretaţi în lumenul intestinal, acizii primari sunt transformaţi (acidul cholic-în

dezoxicholic, iar acidul chenodezoxicholic în acid litocholic) şi absorbiţi în marea lor majoritate. Neabsorbită rămîne doar o mică parte, care în ileonul terminal sau în colon, de către bacteriile anaerobe prin dezhidroxilare sunt deconjugate în acizi biliari „secundari". Aceştea din urmă, în colon, sunt absosrbiţi pasiv şi înainte de a fi reexcretaţi sunt conjugaţi în ficat.

Absorbţia sărurilor biliare se poate realiza prin difuzie simplă fără consum de energie pe toată lungimea intestinului subţire şi colonului sau în segmentul ileal printr-un mecanism de transfer activ. Gradul de absobţie activă este în funcţie de polaritatea sării biliare. O parte a acizilor biliari neconjugaţi nu pot fi ionizaţi la un pH intestinal şi pot difuza prin membrana microvilozitară, iar acizii biliari conjugaţi la un pH mai mare de 3 sunt solubili în apă şi difuzează la traversarea membranei de 5-10 ori mai încet, decît omologii săi liberi. Absorbţia pasivă a sărurilor minerale este cantitativ minoră, o mare parte a lor este reabsorbită printr-un mecanism activ localizat în ileon. Acesta menţine constant nivelul sărurilor biliare. Transferul sărurilor biliare este saturabil şi specific, afinitatea sistemului de transfer pentru substrat este realtiv mare şi depinde de concentraţia intraluminală a sărurilor biliare.

**Manifestările clinice** debutează neonatal, prin diaree rebelă şi steatoree pronunţată, inducînd retard staturoponderal sever.

**Diagnosticul.** ***Concentraţia plasmatică şi urinară*** a sărurilor biliare este scăzută. După o masă de probă steatoreea este de 10 ori mai mare decît în normă.

***Examenul endoscopic*** arată o mucoasa intestinală normală.

***Examenul histochimic*** denotă reducerea captării taurocolatului de $Na^+$ cu peste 80%.

**Tratamentul** prevede suplinirea cu acidul ursodeoxicolic (vezi „Litiaza biliară").

# Malabsorbţia proteinelor

Proteinele reprezintă structura esenţială a organismului uman şi alcătuiesc aproape 20% din greutatea corporală. Nou-născutul la termen în primele luni de viaţă are un necesar proteic de 2-2,5g/kg/zi, iar prematurii 3,5-4,5 g/kg/zi.

Proteinele sunt alcătuite din 20 aminoacizi, dintre care ***8 esenţiali***: *Izoleucina* (Ile), *Leucina* (Le), *Lizina* (Lys), *Metionina* (Met), *Fenilalanina* (Phe), *Treonina* (Thr), *Triptofanul* (Trp), *Valina* (Val); ***2 semiesenţiali***: *Cisteina* (Cis), *Tirozina* (Tyr) necesarul lor fiind asigurat numai de sursele exogene şi ***11 neesenţiali***: *Alanina, Acid aspartic, Cistina, Glicocol, Acid glutamic, Glutamina, Glicina, Ornitina, Prolina, Serina, Taurina,* care pe lîngă proveniența lor din alimentaţie pot fi sintetizaţi în organism *de novo* sau din alţi aminoacizi.

**Digestia proteinelor** începe în cavitatea bucală, unde proteinele sunt supuse acţiunii amilazei salivare, după care în stomac, sub influenţa acidului clorhidric şi pepsină se denaturează. Pepsina este secretată într-o formă inactivă, de proenzimă şi este activată de HCl, avînd acţiune optimă la un pH cuprins între 1,6 şi 3,2. Proteinele sunt iniţial degradate de HCl, după care sunt supuse acţiunii pepsinei, care clivează o parte din legăturile peptidice, ducînd la formarea de polipeptide de diverse mărimi.

Enzimele pancreatice secretate sub formă inactivă sunt activate în duoden, de enterokinaza intestinală şi acţionează la un pH alcalin, favorizînd hidroliza proteinelor pînă la polipeptide şi aminoacizi. În plus, tripsina pancreatică activată poate activa toate celelalte enzime proteolitice pancreatice. Deficitul congenital de enterokinază duce la imposibilitatea digestiei şi instalarea malabsorbţiei proteice (figura 1).

Enterochinaza îşi desfşoară ativitatea în lumenul duodenal, cu specificitate doar către tripsinogen.

**Endopeptidazele pancreatice** sunt tripsina, imotripsina, elastaza, kalicreina.

**Exopeptidazele pancreatice** sunt reprezentate de carboxipeptidaza A şi B. Carboxypeptidazele A au menirea de-a lega $Zn^{2+}$ în molecule. Prezenţa carboxypeptidazele B 1 şi 2 în insulițele Langerhans sugerează că aceste enzime pot avea rol în activarea proinsulinei în insulină.

Digestia proteinelor este finalizată de peptidazele sucului intestinal, prezente la nivelul marginii în perie (microvililor) a enetrocitelor. Principalele peptidaze intestinale sunt 3 aminopeptidaze: 2 carboxipeptidaze şi γ-glutamil transpeptidaza.

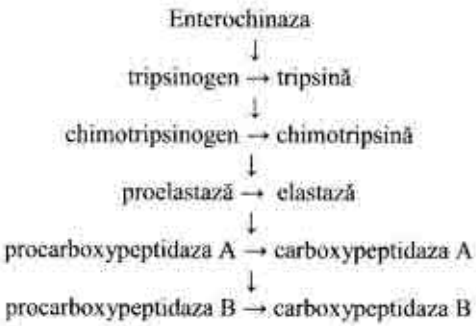



**fig. 1.** *Activarea zimogenelor pancreatice de către enterochinază şi tripsină [J.Navarro, J. Shimitz. Gastroenterologie pediatrique, 2000].*

În porţiunea superioară a duodenului şi jejunului se absorb mai bine de 50% din totalul proteic intraluminal, în colon ajungînd o rată nu mai mare de 50%.

**Absorbţia şi transferul aminoacidic**

Produsele rezultate din digestia intraluminală (aminoacizii, di-, tri-, oligopeptidele) sunt supuse absorbţiei. Transportul aminoacizilor ca regulă este dependent de $Na^+$ şi asigurat de transportatori specializaţi.

Absorbite sau transportate în citoplasma enterocitară, unde sub acţiunea unei tripeptidaze şi două dipeptidaze, se eliberează din dipeptide doi aminoaizi şi din tripeptide un aminoacid şi un dipeptid. Din enterocit, aminoacizii, prin capilarele corionului mucoasei intestinale nimeresc în circulaţia portală unde sunt utilizaţi pentru sinteza proteică sau ca sursă energetică.

O cantitate mică de proteine nedigerate ajung în colon, unde sunt supuse digestiei enzimatice a florei microbiene.

**Patogeneza** malabsorbţiei proteinelor poate fi cauzată de micşorarea digestiei intraluminale şi membranare a proteinelor, cît şi de mecanismele de transport şi difuzie ale aminoacizilor.

**Etiologia** malabsorbţiei proteinelor poate fi de origine congenitală şi dobîndită (vezi tabelul 1).

**Tabelul 1.**

*Etiologia malabsorbţiei proteinelor şi aminoacizilor.*

| **Malabsorbţia proteinelor** | |
|---|---|
| **Congenitală** | **Dobîndită** |
| • mucoviscidoza<br>• sindromul Schwahman-Diamond<br>• sindromul Johnson-Blizzard<br>• sindromul Pearson<br>• deficitul congenital de tripsină şi trpsinogen<br>• deficitul de enterochinază | • pancreatitele cronice<br>• boala Crohn cu afectarea jejunului<br>• boala celiacă<br>• rezecţii jejunale<br>• sindromul Zöllinger-Ellisson<br>• infecţii intestinale virale |
| **Malabsorbţia aminoacizilor** | |
| • Boala Hartnup<br>• Cistinuria<br>• Lizinuria<br>• Sindromul Love | • Boala Josef<br>• Boala scutecelor albastre<br>• Boala urinei cu miros de hamei ars |

# Malabsorbţia congenitală a proteinelor

## *Sindromul Shwahman-Diamond*

**Definiţie.** ***Sindromul Shwahman-Diamond*** este o maladie congenitală cu transmitere autosomal-recesivă, datorată aberărilor metabolice multiple, în special insuficienţă pancreatică exocrină.

**Epidemiologie.** Shwachman, Diamond, Oski şi Knaw, în 1964 au descris primar sindromul Shwachman-Diamond, caracterizat prin insuficienţă pancreatică exocrină, disfuncţie medulară şi statură mică la 5 copii. Incidenţa exactă nu este cunoscută, însă se estimează 1/200.000 de naşteri, cu *sex ratio* B/F de 1,7/1. Se sugerează că din 100 cazuri diagnosticate ca mucoviscidoză un caz revine sindromului Shwachman-Diamond, iar după mucoviscidoză, este considerat a doua cauza de insuficienţă pancreatică exocrină de origine genetică în pediatrie.

**Etiologia** acestui sindrom rămîne nedefinitiv elucidată, dar este considerată o maladie congenitală cu transmitere autosomal-recesivă, deoarece 1/3 din cazuri sunt familiale. Sunt estimate şi cazuri sporadice, probabil datorată acţiunii, în perioada intrauterină, a toxicilor, inclusiv a medicamentelor, infecţiilor (virusul *Coxsackie*, virusul parotiditei, etc.), etc. Infecţia cu virusul *Coxsackie*, fiind cea mai abordată, fiind responsabilă de diverse schimbări pancreatice, gravitatea cărora corelează cu vîrsta de dezvoltare intrauterină.

**Patogeneza** sindromului Shwachman-Diamond se datorează aberărilor metabolice multiple şi sunt reprezentate de insuficienţa pancreatică exocrină însoţită de malabsorbţie proteică şi reţinerea creşterii, afecţiuni osoase, schimbări hematologice. Insuficienţa pancreatice induce în excretul glandular lipsa enzimelor, inclusiv proteazelor, care nescindînd nutrientele proteice face deficitară absorbţia proteinelor, inducînd retardul staturoponderal. Originea nanismului din sindromul Shwachman-Diamond rămîne neclară, însă este presupus de insuficienţa pancreatică exocrină, deoarece suplinirea enzimatică nu ameliorează talia copiilor, nici de careva schimbări endocrine pentru că la aceşti copii nu au fost semnalate dereglări în sinteza sau eliberarea hormonilor tiroidieni/hipofizari şi nici de disostoza metafizară, fiindcă retardul de creştere se manifestă şi în lipsa acesteia. Se sugerează totuşi că la copiii cu statură mai mică afectările metafizare sunt mai severe. Se admite că în anumite perioade de dezvoltare embrionară, pancreasul modifică granulocitopoeza sau acţionează chiar direct asupra dezvoltării măduvii hematopoetice şi metafizelor osoase.

**Morfopatologie.** *Macroscopic*, pancreasul este mărit în volum de culoare alb-surie, cu consistenţă densă şi arhitectonică păstrată. *Microscopic*, ţesutul pancreatic nu are schimbări inflamatorii, regiunile exocrine sunt puţine la număr majoritatea fiind înlocuite prin ţesut adipos. Schimbările microscopice ale metafizelor osoase constau dintr-un ţesut cartilaginos puţin vascularizat cu coloane de condrocite dezorganizate, care conţin incluziuni de glicogen şi picături lipidice. Reticolul endoplasmatic al acestor celule este dilatat cu numeroase incluziuni citoplasmatice. Uneori, chiar la copiii de vîrstă mică poate fi depistată fibroza miocardică cu hipertrofie şi schimbări caracteristice fibroelastozei. Biopsia hepatică pune în evidenţă diferit grad de steatoză hepatică, uneori chiar fibroză hepatică.

**Manifestările clinice.** Debutul maladiei poate fi din primele săptămîni sau luni de viaţă, sau după diversificare şi ablactare, fiind dominat de diaree, retard staturoponderal, recurenţe infecţioase la care se adaugă simptoame şi semne din partea altor organe şi sisteme.

***Diareea*** are o frecvenţă de 4-10 ori/zi, scaunele sunt păstoase, de culoare surie, rău mirositoare şi lipicioase.

***Retardul staturoponderal*** (80%) se remarcă de la primele examinări şi devine mai accentuat la pubertate, talia finală comparativă deviază cu 3 pc.

***Recurenţele infecţioase,*** la nou-născuţi şi sugari, se manifestă prin otite, pneumonii, iar la copiii mai mari, prin sinusite, bronşite, osteomielite, septicemii, infecţii urinare, furunculoză, piodermii, rinofaringite, angine, meningite, etc.

Uneori pot fi semnalate şi alte manifestări: digestive, osoase, neurologice, cutanate, hematologice etc.

***Manifestările digestive.*** Pofta de mîncare variază de la anorexie pînă la bulemie. La 25-50% din copii se poate depista hepatomegalie cu ficat de consistenţă dură şi margine ascuţită. Se sugerează că copiii cu sindrom Shwachman-Diamond comparativ mai des fac maladia Hirschprung.

***Manifestările osoase*** se remarcă prin disostoza metafizară şi discondroplazie, cu afectare neuniformă, cele mai frecvente fiind afectările costale şi femurale superioare, şi mai rar extremităţile humerale, articulaţiile genunchiului, mîinilor, gleznelor, vertebrelor, etc. Schimbările coastelor sunt evidente chiar din perioada de sugar prin torace foarte strîmt, coaste scurte cu micşorarea complianţei pulmonare, etc. Disostoza capului femoral poate fi evocată la copilul mai mare prin dereglări de mers. Alte modificări sunt oase tubulare lungi, clinodactilia degetului V, osteopenie generalizată, cifoză, etc.

***Manifestările respiratorii*** se evidenţiază prin detresă respiratorie, care în cazuri excepţionale poate fi şi semnul de debut al maladiei, la fel sunt caracteristice recurenţele infecţioase ale tractului respirator.

***Manifestările hematologice*** au expresie clinică oligosimptomatică, rareori fiind acuzate echimoze, epistaxis, purpură trombocitopenică.

***Manifestările neurologice*** sunt marcate de retard mintal pînă la 55%, cu indicele intelectual mediu (IQ) de 93± 16; este posibilă microcefalia.

***Manifestările tegumentare*** în 65% cazuri se denotă prin ihtioză cutanată sau diverse semne ale infecţiilor generalizate (septicemie) sau localizate (furunculoze, piodermii, abcese, etc.).

***Manifestările nefrourinare*** mai frecvent apar prin anomalii tubulare renale (glucozurie, galactozurie).

***Manifestările endocrine,*** comparativ cu populaţia generală, sunt desemnate prin incidenţa crescută a diabetului zaharat.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** datorită insuficienţei medulare arată o scădere a elementelor sangvine, cea mai evidentă fiind neutropenia regăsită în mai mult de 88% de cazuri. Adesea la unul şi acelaşi copil poate fi observată afectarea a două sau a trei linii sangvine, astfel încît neutropenia şi anemia sunt afecţiuni ce fluctuează separat, pancitopenia fiind comună doar pentru 10-20% din copii. Neutropenia, la început este tranzitorie (mai des ciclică necesitînd pentru depistare recolatări repetate) şi devine permanentă pentru luni sau chiar ani de zile, pe parcursul cărora pot fi înregistrate pusee de dispariţie completă a neutrofilelor. În infecţii poate fi depistată o leucopenie sau leucocitoză, pentru care nu a fost urmărită o corelare dintre rata polinuclearelor şi apariţia infecţiei, explicat fiind, probabil, faptul mai degrabă de o diminuare a mobilităţii polinuclearelor decît de o anomalie structurală a acestora. Eritrocitopenia este mai des tranzitorie, rareori plasîndu-se pe prim-plan cu valori de 100g/l găsite la ½ din copii. Această anemie, ca regulă, este aregenerativă, de origine centrală, argumentată de reticulocitoza slabă şi de hemoglobinemie adesea mare pentru respectiva vîrstă. Ea are caracter hipoplastic şi poate fi corijată, în unele cazuri prin suplimentarea cu Fe. La sugari este majorată rata hemoglobinei fetale. Excepţional dar pot fi cazuri în care anemia de caracter profund să fie semnul iniţial principal. Trombocitopenia este în general moderată, ajungînd pînă la purpurpă trombocitopenică cu (50 000 trombocite/$mm^3$) în mai puţin de 50% din cazuri.

***Mielograma.*** Examinată iniţial, este fără devieri, însă ulterior arată o deprimare a rîndului granulocitar în faza de metamielocite şi reducerea reticulocitelor Studiul măduvei

arată îmbogăţire foarte variată cu încetinirea maturaţiei liniilor granulocitare. Variabilitatea găsită în studiile *in vitro* variază, în timp, la unul şi acelaşi copil prin prezenţa tulpinilor liniei granlocitare şi a capacităţii lor de proliferare. Frecvent se asociază un sindrom mielodisplastic cu anomalii cromosomice clonale, presupunînd un teren pe care poate surveni leucemia acută mieloblastică.

***Testele biochimice*** denotă hipocalciemie, hipofosfatemie, hipolipidemie cu hipocolesterolemie denotă carenţe nutriţionale, iar majorarea ratelor transaminazelor plasmatice arată afectarea ficatului.

***Testele imunologice*** rareori arată hipogamaglobulinemie de IgA şi IgM.

***Determinarea activităţii enzimelor pancreasului*** în lichidul duodenal relevă nivele foarte scăzute sau nule. Secreţia bicarbonaţilor este puţin alterată.

***Examenul coprologic*** evidenţiază steatoree.

***Examenul ecografic*** atestă hipoplazia pancreasului.

***Examenul radiologic*** evidenţiază anomalii scheletale (costale, femurale, etc.), osteoporoză, vîrstă osoasă întîrziată, osteomielită. Schimbările iniţiale ţin de afectarea cutiei toracie cu coaste foarte scurte, iar către vîrsta de un an, afectarea capului femural. Ulterior se asociază schimbări metafizare în extremităţile humerale, articulaţiile genunchiului, mîinilor, gleznelor, vertebrelor, etc. Radiologic, indiferent de nivelul localizării, este vorba de iregularitatea densităţii osoase la nivel metafizar şi de alternarea regiunilor hipo- şi hiperdense a alveolelor osoase, care la nivelul colului femural apar în locul de contact al liniilor de osificare. Leziunile instituite, întîrzierea osificării şi osteoporoza în fiecare caz aparte pot fi complicate de fracturi patologice şi uneori nanism. Totuşi vîrsta osoasă faţă de cea cronologică şi staturală este mai puţin retardată.

***Testul de apreciere a clorurilor*** este fără devieri.

***Regimul igieno-dietetic*** trebuie să fie bogat în proteine şi limitat în lipide, care pot fi substituite prin trigliceride cu lanţ scurt sau mediu. Unor astfel de cerinţe, precum şi cerinţelor OMS pentru glucide, lipide, vitamine, microelemente şi aminoacizi indispensabili vîrstei de copil < 1 an, corespund amestecurile *"Alfare"*, iar pentru copiii cu vîrste de < 10 ani - *"Clinutren Junior" (Nestle)*.

**Tratamentul medicamentos**

Obiectivele terapeutice ale sindromului Shwachman-Diamond includ suplimentarea cu enzime pancreatice (**Pangrol®10000, 25000, Mezim®forte 10000**), tratamentul infecţiilor concomitente, corecţia devierilor hematologice cînd este posibil şi prevenirea deformărilor ortopedice.

***Antibioticoterapia*** iniţial se efectuează cu antibiotice cu spectru larg în doze potrivite vîrstelor, ulterior conform antibioticogramei. Suplinirea vitaminelor şi microelementelor este identică protocolului curativ general al malabsorbţiei, iar cea a enzimelor pancreatice – se practică ca în mucoviscidoză.

**Evoluţia** leziunile femurale este progresivă pînă la destrucţia colului femural cu deplasarea capului femural şi constituirea *de coxa vara* fixată, care poate fi indicaţia unei osteotomii de corectare. Deformaţiile toracale şi probele funcţionale respiratorii, ce diminuează prognosticul vital al copiilor în perioada neonatală, evoluează spre atenuare în cîteva luni, leziunile extremităţilor costale se ameliorează de obicei către vîrsta de 2 ani, dar pot exista pînă la 8-10 ani. Retardul staturoponderal şi intelectual fac dificilă integrarea acestor copii în viaţa activă.

**Complicaţiile** cele mai frecvente sunt puseele infecţioase şi sechelele osoase.

**Pronosticul** este rezervat. Decesul poate fi semnalat în urma complicării maladici cu insuficienţă cardiacă, determinată de o fibroză cu hipertrofie de miocard, care survine mai des în a doua copilărie, cu leucemie mielomonocitară (5-20%), limfoblastică, la vîrsta de adult.

## *Sindromul Jonson-Blizzard*

**Definiţie.** ***Sindromul Jonson-Blizzard*** este o maladie congenitală cu transmitere autosomal-recesivă, caracterizată prin reducerea secreţiei proteazelor şi lipazei pancreatice.

**Epidemiologie.** A fost descris primar în 1971 de către Jonson şi Blizzard. Se consideră o maladie cazuistică, pînă în prezent fiind descrise circa 30 cazuri, cu raport de gen similar la fete şi băieţi.

**Etiologia** maladiei este un defect genetic cu transmitere autosomal recesivă.

**Patogeneza.** Defectul genetic produs afectează acinii pancreatici prin reducerea secreţiei proteazelor şi lipazei pancreatice, fără a modifica secreţia hidroelectrolitică, însă multiplele malformaţii sistemice prezente rămîn neelucidate.

**Morfopatologie.** *Macroscopic,* pancreasul este de culoare gri-gălbuie, iar *microscopic* se observă înlocuirea acinilor pancreatici cu ţesut adipos.

**Manifestările clinice** sunt desemnate de anomalii multiple dominate de diaree grăsoasă, retard staturoponderal şi intelectual.

Anomaliile prezente la naştere sunt dismorfism, aplazia aripilor nazale, implantaţia anormală a părului şi sprîncenelor, bradidactilie cu palme „pătrate", malformaţii anorectale şi urogenitale.

Pe măsura creşterii copilului, însă, la acestea se asociază anomalii ale sistemului nervos central, hipotiroidie, surditate, lipsa dentiţiei permanente, anomalii ale cordului. În cazurile de malnutriţie severă tabloul clinic poate fi completat de diferite recurenţe infecţioase, chiar septicemie.

**Diagnsoticul.** Examinări specifice pentru stabilirea diagnosticului nu sunt, acesta fiind confirmat prin consultul multidisciplinar: gastroeneterolog, genetic, endocrinolog, cardiolog, neurolog, otorinolaringolog, stomatolog, psiholog.

***Hemoleucograma,*** precum şi ***testele biochimice*** arată carenţe comune malabsorbţiei, iar ***examenul coprologic*** prezintă steatoree.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu sindromul Shwachman-Diamond.

***Regimul igieno-dietetic*** trebuie să fie bogat în proteine şi limitat în lipide, care pot fi substituite prin trigliceride cu lanţ scurt sau mediu. Unor astfel de cerinţe, corespund amestecurile "*Alfare*", iar pentru copiii cu vîrste de < 10 ani - "*Clinutren Junior*" (Nestle).

**Tratamentul medicamentos** prevede obiectivele terapeutice conform protocolului curativ general al malabsorbţiei, iar cea a enzimelor pancreatice potrivit mucoviscidozei (vezi „Mucoviscidoza").

**Evoluţia. Complicaţiile.** Tratamentul insuficienţei pancreatice cu toate că poate ameliora statutul nutriţional nu permite refacerea staturală completă. Reabilitarea este dificilă, în cazul apariţiei surdităţii, hipotiroidia, marasmul, eventuale malformaţii ale sistemului nervos central, se instalează retard psihomotor.

**Pronosticul** este rezervat, cauzele decesului fiind malnutriţia, complicaţii infecţioase (în special, septicemii), edem pulmonar.

## *Sindromul Pearson*

**Definiţie.** ***Sindromul Pearson*** este o maladie genetică cu transmitere autosomal-recesivă, caracterizată prin metabolismul anormal al fierului la nivel celular.

**Etiologia** sindromului Pearson, se caracterizează prin mitocondropatii exprimate prin mutaţii ale acidului dezoxiribonucleic mitocondrial (ADNmt).

**Patogeneza** este insuficient elucidată, însă este considerat consecinţa unor deleţii ale ADNmt, manifestate prin dereglarea procesului de fosforilare oxidativă celulară. Defectul genetic este responsabil de metabolismul anormal al fierului la nivel celular, producînd hemosideroza şi sideroblastoza. Particularităţile distincte ale sindromului Pearson includ insuficienţa medulară cu disfuncţie pancreatică şi acidoza lactică secundară defectului de fosforilare oxidativă.

**Manifestările clinice** debutează nespecific în perioada neonatală, prin *retard ponderal şi anemie refractară.*

Ulterior se asociază *manifestările digestive:* diareea cronică cu steatoree,

remarcînd insuficienţa pancreatică exocrină; anorexie, vărsături, febră, în asociere cu dezechilibre electrolitice, acidoză lactică şi disfuncţie hepatică.

*Manifestările endocrine:* hipotiroidism, hipoparatiroidism, diabet zaharat, deficitul hormonului de creştere.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** arată anemie macrocitară cu un număr de reticulocite inadecvat scăzut pentru gradul de anemie. Uneori se asociază leucopenie, neutropenie, trombocitopenie.

***Testele biochimice*** în afara semnelor comune pentru malabsorbţie se constatează o majorare a raportului lactat/piruvat.

***Examenul sumar de urină*** denotă prezenţa aciduriei, glucozei, fosfaţilor, uraţilor.

***Examinarea nivelului hormonilor*** tiroidieni, paratiroidiani şi a hormonului de creştere.

***Examinarea punctatului medular*** demonstrează îmbogăţire normală sau crescută a măduvei şi în mod caracteristic o vacuolizare a precursorilor medulari (eritroblaste şi mieloblaste) cu hemosiderază şi sideroblaste; *examinul histologic* al pancreasului arată fibroză pancreatică.

***Genetica moleculară*** permite depistarea ADN-ului mitocondrial defect, recomandate pentru investigaţie fiind celulele maduvei osoase şi cele sanguine periferice, însă şi în acest caz poate fi stabilit un rezultat fals-negativ, datorită localizării multisistemice.

**Tratament medicamentos** specific nu există. În cazul anemiei severe se recomandă transfuziile de masă eritrocitară. Suplinirea vitaminelor şi microelementelor este identică protocolului curativ general al malabsorbţiei, iar cea a enzimelor pancreatice potrivit mucoviscidozei.

Antibioticoterapia iniţial se realizează prin antibiotice cu spectru larg, iar ulterior potrivit antibioticogramei.

Transplantul cu celule stem este ineficace, ameliorînd doar manifestările hematologice, iar sindromul Pearson este o patologie cu afectare multisistemică.

**Evoluţia** maladiei este progresiv-fatală, cu apariţia sindromului Kearns-Sayre, manifestat prin oftalmoplegie encefalomielopatică, retinopatie pigmentară şi sindrom cerebelos, considerîndu-se că aceste 2 sindroame au acelaş substrat etiopatogenetic.

**Complicaţiile** posibile sunt sepsis bacterian, insuficienţă hepatică, oftalmoplegie externă progresivă şi scăderea tonusului muscular.

**Pronosticul** este nefavorabil, majoritatea pacienţilor nu ajung vîrsta de 4 ani.

## *Deficitul de enterochinază*

**Definiţie.** ***Deficitul de enterochinază*** este o maladie genetică cu transmitere autosomal-recesivă, caracterizată prin lipsa sau diminuarea enzimei enterochinaza.

**Etiologie**

Cauza maladici este moştenirea unui defect genetic de tip autosomal recesiv. Există, însă, referiri şi despre posibilitatea dezvoltării secundare a maladiei, după suportarea unor maladii digestive cronice.

**Patogeneza.** Enterochinaza este un glicoproteid voluminos situat pe marginea în perie a enterocitelor. Această enzimă este iniţiatorul cascadei proteolitice, astfel încît deficitul său este capabil de a opri digestia proteică prin inactivarea tripsinogenului şi tripsinei. Studierea pe gel de poliacrilamină a compoziţiei proteinelor membranei microvilozitare a permis deducţia că în afară de un eventual deficit enzimatic, este posibilă şi sinteza unui ferment aberant. Se sugerează că la naştere copiii cu deficit de enterochinază posedă careva cantităţi enzimatice, acestea fiind rezervele transmise de la mamă în perioada de viaţă intrauterină.

**Manifestările clinice** debutează neonatal sau după întreruperea alimentaţiei naturale, prin diaree cronică cu steatoree, scaunele sunt abundente, lipicioase, fetide. Voma este repetată şi timp de cîteva săptămîni este cauza malnutriţiei marcate, însoţită de edeme la început periorbitale, apoi generalizate.

Deficitul proteic justifică şi recurenţele infecţioase la aceşti copii desemante mai des de bronşite, pneumonii, otite medii, etc.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** prezintă anemie de diferit grad, în cazul recurenţelor infecţioase apar indicii

răspunsului inflamator, ***testele biochimice*** arată hipoproteinemie cu hipoalbuminemie de diferit grad, ***examenul coprologic*** relevă steatoree, la ***examinarea enzimelor pancreatice*** după tubajul duodenal activitatea proteolitică se atestă foarte slabă sau chiar absentă în pofida valorilor fiziologice de lipază şi amilază.

***Examenul histologic*** arată o mucoasa intestinală neschimbată şi lipsa enterochinazei.

**Diagnosticul diferenţial** se efectuează cu deficitul izolat al tripsinei şi tripsinogenului, cu enteropatia exudativa, limfangiectazia intestinală, etc.

***Regimul igienodietetic*** constă în administrarea proteinelor sub forma hidrolizatelor proteice. Unor astfel de cerinţe, corespund amestecurile *„Alfare"*, *„Clinutren Junior"* (Nestlé).

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

În formele dobîndite ale maladiei, suplimentar regimului alimentar, se întreprinde o tactică curativă privitor maladiei de bază, iar apariţia recurenţelor infecţioase obligă administrarea antibioticoterapiei cu spectru larg sau conform antibioticogramei.

**Evoluţia** maladiei pe termen lung nu este cunosută, dar, totuşi, există referiri despre autodirijarea în timp a secreţiei de enterochinază către vîrsta de 6-12 luni. La administrarea hidrolizatelor proteice scaunul se normalizează, hipoproteinemia, anemia şi edemele se limitează, creşterea şi dezvoltarea fiind evidente. La general deficitul enzimatic este bine tolerat, astfel încît după primii ani de viaţă este posibilă tolerarea unui regim alimentar obişnuit.

**Pronosticul** este favorabil, la o conduită terapeutică adecvată.

## *Deficitul izolat de tripsină şi tripsinogen*

**Definiţie.** ***Deficitul de tripsină şi tripsinogen*** este o maladie caracterizată de lipsa totală sau parţială a acestor enzime.

**Epidemiologie.** Maladia a fost descrisă pentru prima dată de Townes, în 1965 şi are o incidenţă de 1 caz la 10 000 nou-născuţi.

**Etiologia** maladiei este un defect genetic moştenit autosomal recesiv.

**Patogeneza.** Defectul genetic este responsabil de deficitul izolat al tripsinei şi tripsinogenului în secretul pancreatic. Tripsinogenul este o proendopeptidază proteolitică sintetizată de către celulele acinoase ale pancreasului, care mai secretă şi alte proenzime: chimotripsinogenul, proelastaza, procarboxipeptidaza A şi B, capabile de a influinţa substratul său activ numai după activarea în lumenul duodenal de către tripsina provenită din scindarea tripsinogenului. Deaceea deficitul tripsinei duce la recăderea verigii pancreatice a proteolizei.

**Manifestările clinice** debutează neonatal, prin diaree cronică cu scaune grăsoase, lipicioase, cu miros fetid, asociate vome repetate şi edeme, iniţial periorbitale, apoi generalizate.

**Diagnosticul.** *Hemoleucograma* denotă anemie, neutropenie, reticulocitoză moderată, dependentă de hipoplazia medulară; *examenul coprologic* arată steatoree şi creatoree; *testul cu D-xiloză* şi *testul sudorii* sunt negative.

*Examinarea activităţii pancreatice după tubajul duodenal* arată o lipsă izolată de tripsinogen în prezenţa unei concentraţii adecvate de amilază, lipază, chimotripsinogen, procarboxipeptidază.

*Examenul histologic* depistează atrofie vilozitară totală.

**Diagnosticul diferenţial.** Diferenţierea deficitului de tripsinogen şi insuficienţa înnăscută a enterochinazei rămîne o dilemă, deoarece examinările paraclinice au multiple tangenţe. În raport cu sindromul Shwahman-Diamond şi mucoviscidoză, în acest tip de malabsorbţie nu este implicat sistemul respirator.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

**Evoluţia.** Respectarea unui regim cu proteine hidrolizate şi utilizarea de fermenţi pancreatici, cupează hipoproteinemia, anemia,

hipotrofia, făcînd prin aceasta posibilă diferenţierea de mucoviscidoză, sindromul Shvahman-Diamond, deficitul izolat al lipazei pancreatice.

**Pronosticul** este favorabil, la o conduită terapeutică adecvată.

## Malabsorbţia aminoacizilor

Aminoacizii constituie produşii finali ai proteinelor, absorbţia cărora este asigurată de transportul enterocitar.

**Etiologia** malabsorbţiei de aminoacizi este datoratădereglările de scindare, absorbţie şi cumulare a aminoacizilor

**Patogeneza** este explicată prin defecte genetice, la nivelul sistemului de transport latero-bazal al membranei enterocitare. În acest context este presupusă existenţa a cinci grupe de transportatori, capabilă fiecare de a suporta schimbări la acest nivel: prima grupă responsabilă pentru transportul aminoacizilor neutri (majoritatea aminoacizilor), alta pentru absorbţia acizilor esenţiali (arginina, lizina, ornitina) şi cistinei, altă grupă pentru transportul aminoacizilor (asparaginic şi glutaminic), pentru absorbţia iminiacizilor (prolina, hidroxiprolina, betaina, arcozina) şi glicinei şi unul pentru absorbţia independentă a metioninei. În cazul unui deficit primar în absorbţia aminoacizilor este dereglat şi procesul de reabsorbţie al acestor aminoacizi în canaliculele renale, care succede pierderea lor cu urina, denotînd prezenţa blocurilor de absorbţie atît la nivel de enterocite, cît şi la nivel de canalicule renale.

**Evoluţia** poate fi uşoară fără semne clinice expresive (iminoglicinuria), de gravitate medie (boala Hartnup) şi cu evoluţie adesea fatală ca în cazul sindromului Lowe. Spre deosebire de alte tipuri de malabsorbţie, insuficienţa prin aminoacizi nu lasă schimbări majore în statutul ponderal. Asemenea circumstanţe sunt datorate unei funcţii compensatorii din partea mucoasei intestinale şi posibilitatea compensării defectelor existente printr-o difuziune pasivă.

### *Maladia Hartnup*

**Definiţie.** ***Maladia Hartnup*** este o maladie genetică cu transmitere autosomal-recesivă, caracterizată prin reducerea transportului celular de aminoacizi neutri în epiteliul intestinal şi a tubilor glomerulari.

**Epidemiologie.** Afecţiunea a fost descrisă primar de familia Hartnup, în 1956, pînă în prezent n-a fost estimată incidenţa acestei patologii.

**Etiologia** maladiei este un defect genetic transmis autosomal-recesiv, la nivelul genei $hATB^0$ (72 bis), care afectează sistemul principal de transfer al aminoacizilor neutri.

**Patogeneza.** Dereglarea transportului celular al aminoacizilor neutri (alanina, fenilalanina, triptofanul, threonina, glutamina, valina, asparagina, leucina, izoleucina, tirosină, histidina, citrulina, serina) este responsabilă de pierderea exagerată a acestora cu urina şi masele fecale. Depleţia aminoacizilor neutri antrenează după sine un deficit de nicotinamidă, care în condiţii fiziologice este asigurat de conversia triptofanului. A fost determinat că 60 mg de triptofan echivalează cu 1g de nicotinamidă. Este admis că o parte din tulburările clinice ale maladiei se datorează unor cantităţi mari de indol, matabolit al triptofanului eliberate după acţiunea florei bacteriene asupra triptofanului neabsorbit.

**Manifestările clinice** sunt extradigestive, dominate de manifestări cutanate şi dereglări psihoneurologice.

***Manifestările cutanate:*** erupţii pelagroide.

***Manifestările psihoneurologice:*** ataxie cerebeloasă, nistagmus, hiperchinezii coreiforme, hipotonus muscular, tremor intenţionat, episoade de cefalee. Manifestările psihice se manifestă prin labilitate emoţională, pusee de depresie, episoade de

delir, oligofrenie, rar dar poate fi întîlnit şi retardul mintal.

**Diagnosticul.** Examinarea aminoaciduriei: majorarea excreţiei aminoacizilor (alaninei, fenilalaninei, tirozinei, histidinei, triptofanului, glutaminei, asparaginei, serinei, treoninei, valinei, leucinei, izoleucinei).

Importantă este aprecierea nivelului de indol în urină care este majorat în cantităţi considerabile.

Diagnosticul este stabilit de către aminoacidurie multiplă cu micşorarea ratelor sangvine a acestora.

**Tratamentul medicamentos** constă în administrarea de nicotinamidă şi regim proteic, care ar suplini necesităţile pentru orice vîrstă. Conduita terapeutică diferă după vîrstă. La sugari, preşcolari şi şcolari nicotinamida se administrează în doze de 15 mg/zi, iar la adolescenţi constituie 30-35-40 mg/zi, permanent.

**Evoluţia** este cronică, relativ benignă cu frecvente recidivări induse de stări emoţionale, situaţii stresante, infecţii intercurente, malnutriţie, etc. Suplimentarea raţionului cu nicotinamidă ameliorează manifestările cutanate şi neuropsihice ale bolii, iar odată cu vîrsta semnele maladiei tind să se atenueze.

## *Malabsorbţia triptofanului*

**Definiţie.** ***Malabsorbţia triptofanului*** este o maladie genetică cu transmitere autosomal-recesivă, caracterizată prin dereglarea transportului triptofanului, numită şi *„boala scutecelor albastre"*.

**Etiologia** maladiei este un defect genetic, cu transmitere autosomal-recesivă.

**Patogeneza.** Triptofanul nescindat este supus în lumenul intestinal unor transformări din partea microflorei intestinale din care prin oxidarea a două molecule de indol rezultă indigona – motivul „scutecelor albastre".

**Manifestările clinice** debutează neonatal, prin colorarea în albastru a scutecelor, la care ulterior se anexează retardul staturoponderal. Uneori pot fi prezente: iritabilitate, constipaţie, infecţii recurente.

**Diagnosticul** maladiei este limitat la ***teste biochimice,*** care depistează o hipercalciemie, de ***examenul sumar de urină*** în vederea depistării caracterului aminoaciduriei, de ***examenul ecografic*** la care poate fi depistată nefrocalcinoză.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

## *Cistinuria*

**Definiţie.** ***Cistinuria*** este o maladie genetică cu transmitere autosomal-recesivă, exprimată prin dereglarea transportului în enterocite şi tubii glomerulari a aminoacizilor dibazici şi cistinei.

**Epidemiologie.** Frecvenţa acestei anomalii variază între 1/2 500 – 1/20 000, alţi autori redau o prevalenţă medie de 1/7000. Repartizarea de gen este similară, fiind doar mai severă la băieţi.

**Etiologia** maladiei este transmiterea unui defect congenital exprimat prin mutaţii ale genelor rBAT, care codează subunităţile sistemului de transport $b^{0+}$ al cistinei. Majoritatea defectelor sunt moştenite după tipul autosomal-recesiv, heterozigoţii prezentînd doar unele devieri biochimice fără careva manifestări clinice. Defectele sunt amplasate pe braţul scurt al cromosomului Y, explicînd astfel de ce maladia predomină la bărbaţi.

**Patogeneza.** Blocarea transportului lizinei, ornitinei, argininei şi cistinei în enterocite şi tubii glomerulari renali, *in vitro* a fost estimată sub trei fenotipuri cu defecte localizate în gene alele, adică în unul şi acelaş *locus* al cromosomului. Cistinuria de tip I interesează toţi cei patru aminoacizi; în cistinuria de tip II este perturbat doar transportul cistinei, cel al lizinei, ornitinei şi argininei fiind fiziologic, iar în cistinuria de tip III toţi cei patru aminoacizi la nivelul enterocitar sunt transportaţi normal, deficient fiind doar transportul lor în tubii renali.

Apariţia calculilor are loc la persoanele ce excretă mai mult de 0,4g cistină/zi, respectiv 250 mg/g creatinină şi este datorată suprasaturării urinei cu cistină şi precipitarea

acesteia. Se sugerează că formarea calculilor cistinici este accentuată noaptea în condiţiile repausului fizic cînd volumul de urină se micşorează şi creşte concentraţia de cistină.

**Morfopatologie.** Schimbările morfologice ale mucoasei intestinale sunt datorate unui mecanism secundar defectului molecular şi sunt privite ca o afectare membranară.

**Manifestările clinice** sunt dominate de simptomatologia complicaţiilor nefrourinare. Pentru copii calculii cistinici nu sunt caracteristici, ei apar către vîrsta de 20-30 ani, cînd secundar apar şi infecţiile nefrourinare cu insuficienţă renală cronică de diferit grad. Este posibilă dezvoltarea unei uropatii obstructive.

**Diagnosticul.** ***Examenul sumar al urinii*** arată hematurie şi cristalurie. ***Profilul aminoacidic de excreţie*** este prezentat de cistină, lizină, ornitină, arginină. Pentru purtătorii heterozigoţi de tip I conţinutul de aminoacizi este fără schimbări, pentru tipul II şi III urina se prezintă cu exces de cistină şi lizină iar ornitina şi artginina chiar dacă are valori majorate apoi în aceeaşi măsură. ***Analiza chimică a calculilor extraşi*** pune în evidenţă conţinutul sporit de cistină. ***Examenul radiologic*** denotă calculi renali multipli radioopaci.

**Tratamentul medicamentos** se reduce la alcalinizarea urinei şi prevenirea saturaţiei ei cu cistină, eliminarea calculilor deja formaţi prin litotriţie, medicaţie antispastică. Se consideră că ar avea efect prielnic şi administrarea de D-penicilamină prin prevenirea sintezei cristalelor formaţi din legături disulfidice mixte, deşi utilizarea medicamentului este limitată de apariţia reacţiilor adverse. În condiţiile unui regim hidric abundent în volum de circa 4l/zi se administrează bicarbonat de sodiu, citrat de sodiu în doze recomandate pentru vîrste, iar administrarea de D-penicilamină ar trebui să constituie 1-2g/zi administrată în 3-4 prize egale

**Evoluţia** cistinuriei tip I este o formă de boală cu evoluţie severă.

## *Lizinuria congenitală*

**Definiţie.** ***Lizinuria congenitală*** este o maladie genetică cu transmitere autosomal-recesivă, caracterizată prin defectul congenital în transportul intestinal şi renal al acizilor diaminici.

**Epidemiologie.** A fost descrisă pentru prima dată de Perheentura, în 1965, date epidemiologice nu sunt estimate.

**Etiologia** maladiei este mutaţia în gena SLC7A7 localizată în 14q 11-13, care codează pentru $y^+$LAT-1 subunităţile lejere ale sistemului de transfer al aminoacizilor dibazici $y^+L$ la polul bazal al entercoitelor.

**Patogeneza.** Mutaţia genică este responsabilă de deprimarea transportului lizinei, ornitinei şi altor aminoacizi la nivelul mucoasei intestinale şi tubilor renali. Astfel, ornitina avînd funcţia de acceptor al moleculei de amoniac, în caz de deficit în ţesuturi succedează hiperamoniemia. Studiul fluxului de lizină pe fragmentele de biopsie a permis confirmarea acestei ipoteze şi a dat posibilitate de a evidenţia pentru prima dată o anomalie de transfer la nivelul membranei bazolaterale, iar evoluţia severă explică lipsa unei căi alternative de transfer al acestiui aminoacid.

**Manifestările clinice** debutează din primele săptămîni sau luni de viaţă prin diaree şi vome, fiind cauza malnutriţiei, cu retard staturoponderal şi mintal, uneori comă hiperamoniemică.

**Diagnosticul.** *Probele de toleranţă* au demonstrat o tulburare a absorbţiei argininei, lizinei şi ornitinei, dar nu şi a citrulinei. *Aminoacidemia* lizinei, ornitinei şi argininei nu este dereglată. *Aminoaciduria* cistinei este în limitele fiziologice, iar ce a lizinei mult majorată.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

## *Sindromul Lowe*

**Definiţie.** ***Sindromul Lowe*** este o maladie congenitală determinată de aberarea transportului lizinei şi argininei, numită şi *sindromul oculo-cerebro-renal.*

**Epidemiologie.** Primar a fost descris de Lowe, Terrey şi Lachlan, în 1952, ca un sindrom metabolic, date epidemiologice nu sunt redate.

**Etiologia** maladiei este un defect creditar cu transmitere X-linkant.

**Patogeneza.** Transportul aberant al lizinei şi argininei a putut fi observat la studierea biopsiilor intestinale care au arătat scăderea acumulărilor acestor aminoacizi. Dereglarea mecanismelor de absorbţie enterală şi reabsorbţie renală a aminoacizilor micşorează rata lor sangvină şi o măreşte pe cea de excreţie cu urina.

**Manifestările clinice** debutează neonatal sau mai tîrziu prin manifestări digestive şi extradigestive. ***Manifestările digestive*** sunt dominante şi desemnate de vome, anorexie, constipaţii, malnutriţie. Din ***manifestările extradigestive*** mai stabile se consideră manifestărie oculare reprezentate de cataractă congenitală, glaucom, uneori microftalmie şi miază. La fel dismorfismul facial adesea marcat: macrocefalie, urechi mari, nas coroiat. Manifestările tegumentelor şi anexelor se traduc prin piele subţire, păr blond, manifestări rahitice. Pe parcursul evoluţiei maladiei se asociază osteoporoza, sindromul hipertenziv, rertardul mental.

**Diagnosticul.** ***Profilul aminoacidic în sînge*** este normal. ***Testele biochimice:*** poate fi sugestivă hipofosfatemia. ***Examenul sumar al urinei*:** urina are o reacţie acidă (acidoză tubulară), hipercalciurie, hiperaminoacidurie. ***Examenul histologic*** a mucoasei intestinale arată scăderea lor evidentă.

**Tratamentul medicamentos** include terapia alcalinizantă, dar şi ameliorarea manifestărilor clinice, suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

**Evoluţia** acestei maladii este nefavorabilă, cu un pronostic rezervat.

## *Boala Josef*

***( iminoglicinuria familială)***

**Definţie.** ***Boala Josef*** este o maladie congenitală determinată de dereglarea transportului glicinei şi aminoacizilor.

**Epidemiologie.** Primar a fost descrisă în 1958 la un copil cu manifestări convulsive.

**Etiologie.** Cauzele maladiei se consideră defectul moştenit al transportului de glicină şi iminoacizi. Iminoglicinuria familală de rînd cu maladia Hartnup şi cystinuria reprezintă afecţiunile sistemului de transfer apical specific pentru un grup de aminoacizi.

**Patogeneza.** Se urmăresc două fenotipuri atunci cînd probele de încărcare au o absorbţie normală a prolinei şi atunci cînd există o absorbţie diminuată şi retardată cu creşterea excreţiei prolinei în scaun. Se presupune că *clearanc*-ul majorat al glicinei ar fi un component al sindromului Fanconi. Totuşi numeroasele presupuneri confirmă că bazele moleculare şi etiopatogene ale acestei aberaţii metabolice nu sunt încă pe deplin elucidate.

**Manifestările clinice** nu au importanţă diagnostică apare numai o imnoacidurie fără semne clinice asociate.

**Diagnostic.** Hiperglicinemia cetonică şi necetotică este asociată de fenomenul secundar de hiperglicinurie, principială pentru diagnosticul acestor fenomene

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice şi suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbţiei intestinale.

**Evoluţia şi pronosticul.** Nediagnosticarea precoce favorizează evoluţia severă, cu sfîrşit letal.

## *Malabsorbţia de metionină*

***(„Ousthouse urine disease")***

**Definiţie.** ***Malabsorbţia de metionină*** este o maladie congenitală care implică dereglarea transportului intestinal al metioninei.

**Epidemiologie.** Este o maladie rară.

**Etiologia** maladiei sunt două mutații diferite după caracter și locus transmise autosomal-recisiv.

**Patogeneza.** Mutația produsă este responsabilă de aberarea transportului metioninei și confirmă existența unui sitem aparte de transport.

**Manifestările clinice** sunt desemnate de diaree profuză cu edeme hipoproteice și cearcăne edematoase, accese de respirație forțată, convulsii, retard mintal, urina cu mirosul „berii în fierbere" sau "hameiului ars", părul acestor copii este alb.

**Diagnsoticul.** *Testul oral de încărcare cu metionină* provoacă diaree profuză și eliminarea cu urina și masele fecale a acidului alfa-hidroxi-butiric.*Examinarea aminoaciduriei* arată exces de metionină

***Regimul igienodietetic*** prevede respectarea regimului alimentar, care ar asigura un aport redus de nutriente metionin-componente.

**Tratamentul medicamentos** prevede ameliorarea manifestărilor clinice și suplinirea deficitelor instalate conform conduitei terapeutice acceptate pentru tratamentul malabsorbției intestinale.

**Evoluția. Complicațiile. Pronosticul.** Alimentația cu alimente ce conțin puțină metionină reduc semnele bolii.

# Malabsorbţia vitaminelor

Vitaminele sunt substanţe organice hidro- şi liposolubile, necesare organismului pentru realizarea unor procese metabolice esenţiale.

## Malabsorbţia vitaminelor hidrosolubile

### *Malabsobţia vitaminei $B_1$*

**Malabsobţia vitaminei $B_1$** (*„beri-beri"*) este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a vitaminei $B_1$

**Sursa şi necesarul vitaminei $B_1$**

Tiamina se găseşte într-o varietate mare de produse, însă în cantităţi mici, în produsele vegetale (cereale integrale, legume, sucul de tomate) şi produse de origine animală (carne, peşte, ouăle, produse lactate).

**Tabelul 1.**

*Necesităţile zilnice în tiamină*

| *Copii* | *Vîrsta* | *Aportul zilnic, mg/zi* |
|---|---|---|
| **Sugari** | 0-6 luni | **0,2** |
| | 7-12 luni | **0,3** |
| **Copii** | 1-3 ani | **0,5** |
| | 4-8 ani | **0,6** |
| **Băieţi** | *9-13 ani* | **0,9** |
| | *>14 ani* | **1,2** |
| **Fete** | *9-13 ani* | **0,9** |
| | *>14 ani* | **1,0** |

*După: The National Academies Press.Nutrition - Dietary Reference, 2011)*

**Epidemiologie**

Prima dată a fost descrisă de medicul Jakob de Bondt, în 1630. Malabsobţia vitaminei $B_1$ predomină la sugarii de 1-4 luni (*„beri-beri"* infantil), fără predilecţie de gen, dar frecvent întîlnită în ţările est-asiatice, datorită consumului zilnic de orez şi peşte crud.

**Etiologie**

Malabsobţia izolată vitaminei $B_1$ Malabsorbţia este rară, ea fiind întîlnită în malabsorbţia polivitaminică, cel mai frecvent secundar: arsurilor, intervenţiilor chirurgicale, hemodializa şi dializa peritoneală, malabsorbţia asociată cu boala Crohn, vărsături repetate, diareea cronică, boala celiacă, intoleranţa la lactoză.

**Fiziopatogeneza**

Tiamina este repartizată neuniform, în toate ţesuturile organismului, mai mult de 600 mg/l aflîndu-se în leucocite, circa 80 mg/l în eritrocite, în ser 20-60 mg/l, în lichidul cefalorahidian 3-10 mg/l. Tiamina (forma fosforilată) are rol în decarboxilarea oxidativă a piruvatului, cetoglutaratului, cetoacizilor, este coenzimă a transcetolazelor şi favorizează conducerea nervoasă, prin sinteza acetilcolinei.

Mecanismul de absorbţie al tiaminei se face în funcţie de concentraţia intraluminală a acesteea, cu o capacitate maximală de absorbţie în jejun. Depoul organic al tiaminei este minim şi poate fi epuizat timp de 1 lună, după lipsa aportului. Afectarea neuronală în malabsobţia vitaminei $B_1$ este determinată de dereglarea producerii de energie, creşterea producerii de radicali liberi şi toxicitatea favorizată de acumularea de N-metil-D-aspartat, iar disfuncţia cardiacă este determinată de edemul tisular miocardic şi diminuarea energiei.

**Manifestările clinice** debutează nespecific, manifestîndu-se prin afectare multisistemică, dar cu predominarea implicării sistemului cardiovascular, nervos şi muscular, prin forme-le clinice: umedă, uscată, infantilă şi deficienţa subclinică.

***Formă umedă*** afectează sistemul cardiovascular şi poate fi acută sau cronică.

*Forma umedă acută sau „beri-beri Shoshin"* se caracterizează prin: tahicardie,

presiune diastolică diminuată, cardiomegalie, edem pulmonar şi cianoză.

*Forma umedă cronică* se manifestă prin tahicardie, hipertensiune şi durere anginoasă, cu insuficienţă cardiacă, edem periferic şi pleurezie.

***Forma uscată*** afectează sistemul neuromuscular, debutînd cu implicarea sistemului senzorial, prin pierderea simţului tactil, urmat de durere şi temperatură. Parestezііle şi hiperestezііle încep la extremităţile inferioare şi afectează gradat extremităţile superioare şi zona perioralã. Reflexele tendinoase profunde sunt diminuate, muşchii devin dureroşi şi apare piciorul sau „încheietura mîinii căzute". Evolutiv apare slăbiciunea progresivă musculară, emancierea musculară, paralizia completă şi encefalopatia.

***Forma infantilă*** apare în diferite forme şi se manifestă prin: iriabilitate, nelinişte, vărsături, constipaţii, însă în funcţie de simptomatologie sunt recunoscute 3 forme: forma cardiovasculară, afonică şi pseudomeningitică.

**a.** *Forma cardiovasculară sau pernicioasă* apare la copii în vîrstă de 1-3 luni, cu cianoză şi manifestări clinice ale insuficienţei cardiace acute.

**b.** *Forma afonică* este o formă uşoară, cu debut la vîrsta de 4-6 luni, cu afonie prin paralizia coardelor vocale.

**c.** *Forma pseudomeningitică* apare la copii de 7-9 luni, cu semne clinice de meningită, asociate cu vărsături, convulsii şi transpiraţii, însă fără elemente în lichidul cefalorahidian.

***Deficienţa subclinică*** de tiamină provoacă slăbiciune, crampe musculare, senzaţia de arsură în palme şi tălpi, indigestie, iritabilitate şi depresie. După 2-3 luni apare apatia, hipotensiunea, scăderea în greutate, sensibilitatea musculară, confuzia, ataxia, pierderi ale memoriei recente.

**Diagnosticul**

*Testul screenig* este administrarea intravenoasă a tiaminei, cu evaluarea unui răspuns clinic pozitiv, pe parcursul a cîtorva ore, de la administrare.

*Testele biochimice* apreciază nivelul seric crescut al acidului piruvic.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu: sepsisul neonatal, detresa respiratorie, malnutriţia, deficitul de acid folic, cetoacidoza diabetică, dermatomiozita, insuficienţa cardiacă, hipertiroidismul, meningita, miocardita, hipertensiunea pulmonară idiopatică, tiroidita subacută.

**Tratamentul medicamentos** prevede administrarea tiaminei.

**Vitamina $B_1$**

*Forma de livrare:*

- comprimate 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 250mg, 500mg;
- soluţie de injectabilă de 50 mg/1 ml (5 %/1 ml) sau 100 mg/2 ml.

*Doza:*

– ***formele uşoare:***
  - 1,29-2,58mg/zi, *per os*, 1-3 prize, 1 lună.

– ***formele grave:***
  - 10-25mg/zi, *i/m sau i/v* lent, 1 priză, cel puţin 2 săptămîni, ***apoi:***
  - 5-10mg/zi, *per os*, 1-3 prize, 1 lună, însă cura de tratament depinde de persistenţa simptomelor de durată.

## *Malabsobţia vitaminei $B_2$*

***Malabsobţia vitaminei $B_2$*** (riboflavina) este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a vitaminei $B_2$.

Prima dată a fost descrisă de de către biochimistul britanic A. Wynter Blyth, în 1879, ca un pigment hidrosolubil descoperit în zerul de lapte.

**Sursa şi necesarul vitaminei $B_2$**

Riboflavina se găseşte în: produsele vegetale (pătrunjel, broccoli, spanac, legume uscate, germeni de cereale, drojdia de bere) şi produse de origine animalieră (carnea de pui, porc, peşte, gălbenuş de ou, produse lactate).

*Necesarul zilnic:*

- sugari 0,3-0,6 mg
- copii 0,7-1,1 mg
- adolescenţi 1,1-1,4 mg

**Etiologie**

Malabsorbţia izolată a riboflavinei este excepţională, ea fiind întîlnită în malabsorbţia polivitaminică, cel mai frecvent secundar: arsurilor, intervenţiilor chirurgicale,

hemodializa şi dializa peritoneală, malabsorbţia asociată cu boala Crohn, vărsături repetate, diareea cronică, boala celiacă, intoleranţa la lactoză. Alte cauze sunt fototerapia nou-născuţilor, bolile cronice precum tuberculoza, endocardita bacteriana subacută, hipotiroidism, diabetul zaharat, efortul fizic intens.

*Factorul medicamentos:* medicaţia cu laxative, hormoni tiroidieni, sedative, antibiotice.

**Fiziopatogeneza**

Vitamina $B_2$ este inactivată de lumină, mediul alcalin şi substanţe reducătoare, însă rezistă la temperaturi ridicate şi în mediu acid.

Este absorbită printr-un mecanism specific $Na^+$-dependent sau prin difuzie simplă, în cazul prezenţei nivelurilor crescute intraluminal. Pătrunsă în enterocit este refosforilată, apoi transportată în ficat prin *vena portae* sub forma flavinadenindinucleotid (FAD) (75%) şi formă liberă (25%). În ţesuturi riboflavina se reduce sub forma a două coenzime: flavin mononucleotid (FMN) adiţionînd un radical fosfat şi FAD prin adjuncţia unei molecule de ATP la FMN. Aceşti doi derivaţi ai riboflavinei FMN şi FAD se prezintă ca acceptori de electroni în numeroase reacţii de oxidoreducere. În afară de aceasta FAD intervine în numeroase reacţii de deshidrogenare. Repartiţia în ţesuturi a riboflavinei este neuniformă, în concentraţii de 25µg/g se află în ficat şi 15µg/g în inimă.

**Manifestările clinice** se caracterizează prin afectare multisistemică, însă cu dominarea leziunilor cutaneo-mucoase şi oculare. Semnele clinice ale deficitului de riboflavina apar la un aport mai mic de 0,5 – 0,6 mg/zi timp de aproximativ 90 de zile.

***Manifestări cutaneo-mucoase*** includ glosita, fisuri periorale, care se pot infecta frecvent, cu stomatită angulară. Copii pot prezenta prurit al tegumentelor, senzaţie de arsură, dermatită seboreică, în special la nivelul feţei şi organelor genitale.

***Manifestările oculare*** sunt reprezentate de modificări ale acuităţii vizuale, sensibilitate la lumină puternică, senzaţie de corp străin la nivelul ochiului, lacrimare şi hiperemie.

Malabsobţia vitaminei $B_2$ evoluează cu afectare multisistemică: sistemului nervos (insomnie, neuropatie periferică), sistemului digestiv (inapetenţă, diaree, retard ponderal).

**Diagnosticul**

Consultul oftalmologului, dermatologului pentru precizarea diagnosticului.

**Tratamentul medicamentos** prevede administrarea riboflavinei.

*Doza:*

- copii < 3 ani doza nu este stabilită;
- 3-12ani: 3-10mg, *per os*, în 3 prize;
- copii > 12ani: 6-30mg, *per os*, în 3 prize, similar adulţilor.

Durata tratamentului este în funcţie ameliorarea manifestărilor clinice, dar nu mai puţin de 1 lună.

## *Malabsorbţia vitaminei $B_3$*

***Deficitul de vitamina $B_3$ (pelagra)*** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a vitaminei $B_3$.

Pentru prima data pelagra a fost descrisă de Don Gasper Casal, în 1735.

**Sursa şi necesarul vitaminei $B_3$**

Vitamina PP (*pelagra preventiv factor*) se află mai mult în produse de origine animalieră (carne, peşte) şi produse vegetale (legume verzi, cereale integrale). *Necesităţile zilnice:*

- *0-6 luni:* 5 mg/zi
- *4-6 ani:* 12 mg/zi
- *7-12 luni:* 6 mg/zi
- *7-10 ani:* 13 mg/zi
- *1-3 ani:* 9 mg/zi
- *14-18 ani:* 16 mg/zi

**Etiologia** pelagrei este plurifactorială, situaţiile ce ar induce această patologie sunt diareea cronică, boala celiacă, colita ulceroasă, ciroza hepatică, tuberculoza intestinală, sindromul Hartnup.

*Factorul alimentar:* consumul în exces de porumb.

*Factorul medicamentos:* terapia de durată cu izoniazidă, 5-fluorouracil.

**Fiziopatogeneza**

Vitamina PP nu se depozitează în organism, se absoarbe prin difuziune pasivă şi

se transformă intracelular în nicotinamidă dinucleotid. Ulterior se integrează în diferite coenzime (NAD, NADP) fiind prezentă în toate țesuturile. Lezarea mucoasei intestinale și scăderea de absorbție favorizează malabsorbția vitaminei $B_3$

**Manifestările clinice** debutează nespecific, la 6-8 săptămîni de la acțiunea factorului etiologic. Simptomele dominate sunt: gastrointestinale, dermatologice și neurologice.

***Manifestările gastrointestinale*** decurg cu: anorexie, hipersialoree, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree. Limba este edemată, hipertrofiată, cu pseudomembrane, eroziuni și ulcere, tardiv devine atrofică, asociată cu stomatită angulara și candidoză. Glosita și atrofia papilelor gustative sunt asociate cu gastrita și atrofia mucoasei gastrice.

***Manifestările dermatologice*** variază în funcție de stadiul evolutiv al pelagrei. Debutul este similar dermatitei acute cu edem și exudație, eritem pe dorsul palmelor, prurit și senzație de arsură. Apoi se asociază veziculele, bulele localizate simetric pe față, gît, fața dorsală a mîinilor, brațe și picioare, cu tendință de-a fuziona, exfolia, lasînd zone de denudare hiperpigmentate și exacerbare după expunerea la soare. La 2-4 săptămîni se formează cicatrici și cruste, dermatoza devine dură, rugoasă, uneori asociată cu keratoconjunctivită și keratomalacie.

***Manifestările neurologice*** inițial sunt prezentate de slăbiciune musculară, parestezii și senzații de arsură la nivelul memebrelor. Ulterior apare iritabilitatea, anxietatea, depresia și apatia, cefaleea, diminuarea puterii de concentrare, halucinații, iluzii și stupor, neliniște psihomotorie, fotofobie, însă în formele ușoare aceste tulburări pot rămîne neobservate. Oboseala și insomnia pot progresa pînă la encefalopatie caracterizată prin confuzie, pierderi de memorie și psihoze.

Pelagra poate fi caracterizată prin sindromul *„4 D": diaree, dermatită fotosensibilă, demență și deces,* însă clinic combinația celor *„4 D"* este cazuistică. Un sfert din pacienți pot prezenta diaree, dermatită și demență; circa 20 % manifestă dermatită și diareea, însă mai frecvent dermatită și demență.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** denotă anemie.

***Testele biochimice*** evidențiază hipoproteinemie, hipercalcemie, hipofosfatemie și hipopotasemie, nivele scăzute de niacină, triptofan, NAD, NADP. *N-metylnicotinamida în urină* este sub 1,5 mg/zi (sensibilitate de 91 % și specificitate de 72 %).

***Examenul histologic*** al pielii apreciază multiple modificări, inclusiv infiltrarea epidermei cu neutrofile, edem intracelular și formarea veziculelor intra- sau subepidermal, apoi apare hipercheratoza, acantoza, cu creșterea nivelului de melanină în stratul bazal.

**Diagnosticul diferențial** se face cu: malabsorbția intestinală, dermatita atopică, erupțiile medicamentoase, dermatita seboreică, boala Hartnup, lupus eritematos, deficit de piridoxină, deficit de riboflavină, tratament cu izoniazidă.

**Tratamentul medicamentos** prevede administrarea nicotinamidei sau niacinei, *per os*, concomitent cu suplimentarea vitaminică și o dietă hiperproteică. Pacienții cu glosită necesită dietă lichidă sau semilichidă pentru a evita disfagia.

*Doza:*

- <1an: doza terapeutică nu este stabilită.
- 1-3 ani: 10 mg/zi;
- 4-8 ani: 15 mg/zi.

Repausul la pat este necesar doar în cazul formelor severe de pelagră. Tratamentul topic pentru leziunile pielii cuprinde creme emoliente pentru a reduce disconfortul. Pelagra netratata induce decesul prin insuficiență poliorganică.

## *Malabsorbția vitaminei $B_6$*

***Malabsorbția vitaminei $B_6$* (piridoxina)** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbția deficientă a vitaminei $B_6$.

Vitamina $B_6$ pentru prima dată a fost identificată de Lepkovski, în 1938.

**Sursa și necesarul vitaminei $B_6$**

Sursa endogenă este asigurată de bacteriile intestinale ce sintetizează cantități minime de piridoxină, ce nu asigură necesarul

zilnic, iar cele mai esențiale surse de vitamina $B_6$ sunt carnea, laptele și ouăle. Alte surse sunt ficatul de vită și porc, carnea de pui și peștele (somon, ton, hering, sardine), nucile și alunele, porumbul, semințele de floarea soarelui, germenii de grîu, cerealele integrale și pîinea integrală. Dintre legume și fructe, cantități mai mari de vitamina $B_6$ conțin dovleceii, păstaile verzi, cartofii, bananele, spanacul, mango și avocado.

| *VÎRSTA* | *BĂIEȚI* | *FETE* |
|---|---|---|
| *0-6 luni* | 0,1 mg/zi | |
| *7-12 luni* | 0,3 mg/zi | |
| *1-3 ani* | 0,5 mg/zi | |
| *4-8 ani* | 0,6 mg/zi | |
| *9-13 ani* | 1,0 mg/zi | |
| *14-18 ani* | 1,3 mg/zi | 1,2 mg/zi |

**Tabelul 2.** *Necesitățile zilnice în piridoxină, (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2000)*

**Etiologie**

Este sugerat prezența unor anomalii genetice de absorbție, de transport sau de fosforilare. Deficitul secundar este identificat la copiii cu boala celiacă, în unele erori de metabolism, la copiii cu insuficiență renală cronică care fac ședințe de hemodializă, în cazul necesităților crescute cazul interacțiunii medicamentoase la utilizarea izoniazidei.

Grupul de risc pentru dezvoltarea unui deficit de vitamina $B_6$ sunt: copii cu malabsorbție intestinală (boala celiacă, rezectii intestinale), boli cronice (insuficiența renală cronică, hepatite, hipertiroidism), status hipercatabolic cu necesități crescute de vitamina $B_6$. Pacienții supuși unor proceduri medicale ca hemodializa, dializa peritoneala sau fototerapie. Vegetarienii stricți, ce nu consumă produse de origine animală, de tipul lapte și ouă, datorită biodisponibilității reduse a vitaminei $B_6$ din legume și fructe și datorită formelor glicozidice ale vitaminei, persoanele cu o dietă bogată în proteine.

**Fiziopatogeneza**

Formele active ale vitaminei $B_6$ sunt priridoxina, piridoxalul și piridoxamina, după absorbția intestinală, acestea sunt convertite în prezența zincului și riboflavinei la piridoxal fosfat la nivelul ficatului, acesta fiind cea mai activă formă a vitaminei $B_6$. Participă ca și coenzimă în peste 100 de reacții metabolice: transaminări, decarboxilări, faza inițială a sintezei porfirinelor, mobilizarea glicogenului din depozite, aminoacid transsulfurari și sinteza neurotransmițătorilor. Are rol major în sinteza serotoninei, care este unul dintre cei mai importanți neurotransmițători, implicat în reglarea stării afective, dar și în sinteza altor neurotransmițători (acidul gamaaminobutiric/GABA, noradrenalina, adrenalina și dopamina, glutamatul). Piridoxina este implicată în conversia triptofanului la niacina, iar deficitul de niacină determină maladia pelagra, din această cauză manifestările clinice pot fi similare pentru aceste două patologii. Participă la sinteza hemoglobinei și dezvoltarea eritrocitelor. Au un rol important în metabolismul proteic, lipidic și glucidic. Este implicată în metabolismul histaminei, în menținerea balanței sodiu-potasiu, în producerea prostaglandinelor, absorbției vitaminei $B_{12}$.

**Manifestările clinice** sunt nespecifice, însă sunt similare manifestări similare cu cele din pelagra, datorită deficitului de niacină.

***Manifestările bucale:*** glosită, cu inflamația limbii, ulcerații și dureri ale mucoasei bucale, leziuni cutanate (fisuri, ulcerații) periorale.

***Manifestările dermatologice*** de tipul dermatitei seboreice.

***Manifestările neurologice:*** hipotonie, iritabilitate, agitație, convulsii epileptiforme, uneori insomnie, letargie, depresie, anxietate, confuzie.

***Manifestările hematologice:*** anemie hipocromă.

*În caz de asocierea a deficitului de niacină* apar leziuni dermatologice (vezicule, pustule, dermatită la nivelul zonelor expuse la soare), ale sistemului nervos central (confuzie, dezorientare, rigiditate) și ale sistemului digestiv (inapetență, greață, vărsături, disconfort abdominal și durere, diaree)

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** arată o anemie hipocromă, microcitară, uneori anemie sideroblastică.

Concentrația plasmatică a vitaminei $B_6$ este 1000 –120 μmol/l.

***Electroencefalograma*** pentru aprecierea focarelor epileptiforme.

**Tratamentul medicamentos** constă în administrarea piridoxinei.

*Forma de livrare:*

- soluție injectabilă 5 % - 1 ml;
- preparate de uz oral, izolată sau asociată altor vitamine din complexul B sau sub formă de multivitamine.

*Doza:*

- 2,5-10-20 mg/zi, *per os* sau *iv/im*, în 1-3 prize, timp de 3 săptămîni, ulterior se continuă cu tratamentul de întreținere cu multivitamine, ce conțin piridoxină.

## *Malabsorbția vitaminei $B_8$*

***Deficitul vitaminei $B_8$*** (biotina, vitamina H) este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbția deficientă a vitaminei $B_8$.

**Sursa și necesarul**

Biotina se găsește în carne de păsări de curte, în special organe (ficat și rinichi), produse lactate, gălbenușul de ou, stridii, homar, somon, ton, macrou, heringi, avocado, banane, căpșuni, pepene verde, grapefruit, coacaze negre, stafide, nuci, ciuperci, mazare verde, conopidă, drojdie de bere, germeni de grîu, fasole, linte, tarate de ovăz, pîine din cereale integrale, fulgi de ovaz, unt de arahide. Ouăle consumate în stare crudă împiedică absorbția vitaminei, datorită avidinei conținută în albușul de ou. Este o vitamină stabilă la caldură dar sensibilă la lumina și oxigen.

Aportul zilnic constituie 200-300 μg/zi. Necesitățile copiilor fiind de 30 μg/kgc/zi.

**Etiologie**

Deoarece necesarul zilnic este mic și multe alimente conțin această vitamină, iar organismul produce în mod natural biotina, deficiențele sunt rare. Dereglările de metabolism ale biotinei survin în: alimentația parenterală neajustată cu biotină sau maladiile ereditare ale metabolismului acestei vitamine. Deficiența de biotinidază și holocarboxilaz-sintetază sunt cele mai cunoscute forme de tulburari ale metabolismului biotinei. Absența piruvat-carboxilazei biotin-dependentă, propionil-CoA carboxilazei, metilcrotonil-CoA carboxilazei și acetil-CoA carboxilazei poate duce la deficiența carboxilazică multiplă, o afecțiune cu pronostic nefavorabil.

**Fiziopatogeneza**

Biotina ajunsă în lumenul intestinal nu este supusă digestiei, ci prin mecanism de transfer activ pătrunde în enterocit absorbîndu-se prin mecanism activ $Na^+$-dependent maximal în porțiunea poximală a jejunului și ileonului, de unde ulterior sub formă liberă (20%) și legată circulă în sîngele periferic. Biotina este cofactorul a patru carboxylaze majore: acetil CoA carboxylaza citoplasmatică, piruvat carboxilaza, betamethylcrotomyl CoA carboxylaza și propionyl CoA carboxilaza, ultimele trei fiind toate mitocondriale. Posedă rol important în transferul $CO_2$ în cadrul metabolismului lipidic, glucidic și proteic, funcționînd ca un cofactor enzymatic, la fel, este implicată în reacții biochimice multiple, cum ar fi metabolismul niacinei, degradarea aminoacizilor, formarea purinei (producerea acizilor nucleici) și interacționează cu histone prin intermediul biotinil-transferazei, și are acțiune sinergică cu vitaminele A, $B_2$ și $B_6$.

**Manifestările clinice** debutează la 3-5 săptămîni de la deficitul de biotină.

***Manifestările mucocutanate:*** dermatită seboreică, infecții fungice, erupții mucocutanate, culoare cenușie a mucoasei bucale și faringiene, glosită, piele uscată și/sau grasă, alopecie.

***Manifestările neurologice*** apar după 1-2 săptămîni, prin mialgie, hiperestezii și parestezii, stări depresive, convulsii. Circa 55% copiii dezvoltă hipoacuzie neurosenzorială.

***Manifestările digestive:*** anorexie, greață.

Manifestări clinice similare sunt caracteristice pentru deficitul de cocarboxilază, deoarece biotina este un cofactor al acesteea.

**Diagnosticul**

***Nivelul plasmatic*** al vit.$B_8$ este de 0,5 ng/ml.

***EEG (electroencefalograma), CT, RMN*** sunt recomandate pentru manifestările neurologice.

**Tratamentul medicamentos** este discutabil. În unele cazuri se administrează o doză zilnică unică, 150 micrograme de biotină

i/m, cu ameliorarea manifestările clinice la 3-5 zile. Alţi autori recomandă doze mai mari de 5-20 mg/zi.

Pentru sugari (0-1 ani) sunt indicate 5-6 mcg/zi; la vîrsta de 1-9 ani: 8-12 mcg/zi; la 9-18 ani: 20-25 mcg/zi.

## *Malabsorbţia vitaminei $B_{12}$*

***Malabsorbţia vitaminei $B_{12}$ (cianocobalamină)*** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a vitaminei $B_{12}$.

**Sursa şi necesarul vitaminei $B_{12}$**

Sursa alimentară de vitamina $B_{12}$ este reprezentată de produsele de origine animalieră (carne, ficat, lactate, ouă, crabi, scoici, stridii). Necesarul zilnic al vitaminei $B_{12}$ variază în funcţie de vîrstă, între valorile 0,3-2 μg/zi. În primele 6 luni acest necesar constituie 0,5 μg/zi, pînă la un an 0,7μg/zi, de la 1 an pînă la 6 ani 1μg/zi, pînă la 10 ani 1,4 μg/zi, după 10 ani cîte 2 μg/zi.

**Etiologia** este multifactorială, în dependenţă de nivelul dereglărilor absorbţie.

*La nivel gastric*: anomalii congenitale (lipsa congenitală totală sau parţială a *factorului intrinsec*) sau patologii dobîndite (anemia pernicioasă, gastrita atrofică, tratament de durată cu IPP sau $H_2$-blocanţi).

*La nivel duodeno-jejeunal*: paraziţii, poluare bacteriană, insuficienţa pancreatică exocrină, sindromul Zollinger-Ellison).

*La nivel ileal*: anomalii congenitale (deficitul congenital al *transcobolaminei II*, deficitul congenital al vit. $B_{12}$) sau patologii dobîndite, prin lezarea şi scăderea suprafeţei de absorbţie (boala celiacă, boala Crohn, colita ulceroasă).

**Fiziopatogeneza**

Malabsorbţia cianocobalaminei este determinată de dereglarea uneia din cele 3 etape: *gastrică, duodeno-jejunală şi ileală.*

***Etapa gastrică.*** În mediul acid gastric, cobalamina este eliberată din alimente şi se leagă de proteina R, secretată în salivă şi sucul gastric, astfel un pH gastric mai puţin acid induce eliberarea insuficientă a cobolaminei, cu malabsobţia ulterioară. O altă cauză posibilă este lipsa totală sau parţială a *factorului intrensec* activ, sintetizat în celulel parietale, favorizînd blocarea formării *complexului cobolamină – factor intrinsec.*

***Etapa duodeno-jejunală.*** În duoden cobalamina este eliberată sub acţiunea proteazelor pancreatice şi se leagă de *factorul intrinsec*, formînd un complex foarte rezistent la acţiunea proteazelor.

***Etapa ileală.*** Absorbţia *complexului cobolamină – factor intrinsec* se produce la nivelul ilionului, favorizată de prezenţa receptorilor cu afinitate crescută faţă de acest complex, astfel numărul limitat al receptorilor şi determină cantitatea medie de absorbţie zilnică, ce constituie 1-2 μg. Ulterior, cianocobalamina este desfăcută de factorul intrinsec şi se leagă de transcobolamina II, acest *complex cianocobalamina - transcobolamina II*, prin circulaţia portală este repartizat ţesuturilor, unde transcobolamina II este degradată la nivelul lizozomilor.

Vitamina $B_{12}$ este livrată neuniform în toate ţesuturile, concentraţia sa în ficat ajunge 0,8-1,2 μg/g, iar în muşchi 0,1-0,2 μg/g.

Deficienţa cobalaminei determină alterarea sintezei ADN, rezultatul final fiind oprirea în diferite stadii ale interfazei a precursorilor hematopoietici. Consecinţa este apariţia anemiei megaloblastice care se poate asocia cu leziuni ireversibile ale SNC (prin deficit de metilare a proteinelor SNC).

**Manifestările clinice** ca regulă debutează la vîrsta de doi ani, prin simptomatologia: oboseală, iritabillitate, vome, accese de dureri abdominale, pusee febrile, asociate cu paliditatea sau subictericitatea tegumentelor, echimoze peteşii şi glosită. Ulterior, pe parcursul evoluţiei apar neuropatii senzoriale, parestezie cu hipotonie, ataxie, suprimarea reflexelor, uneori însoţite de probleme afective.

**Diagnosticul**

***Indicaţiile pentru evaluarea nivelului seric de vitamina B12*** sunt: anemia megaloblastică, gastrita cronica atrofică, boli ale ileonului terminal (boala Crohn, limfom, rezectie etc.), dieta vegetariană prelungită, administrarea prelungită a inhibitorilor pompei de protoni sau a blocanţilor receptorilor H2.

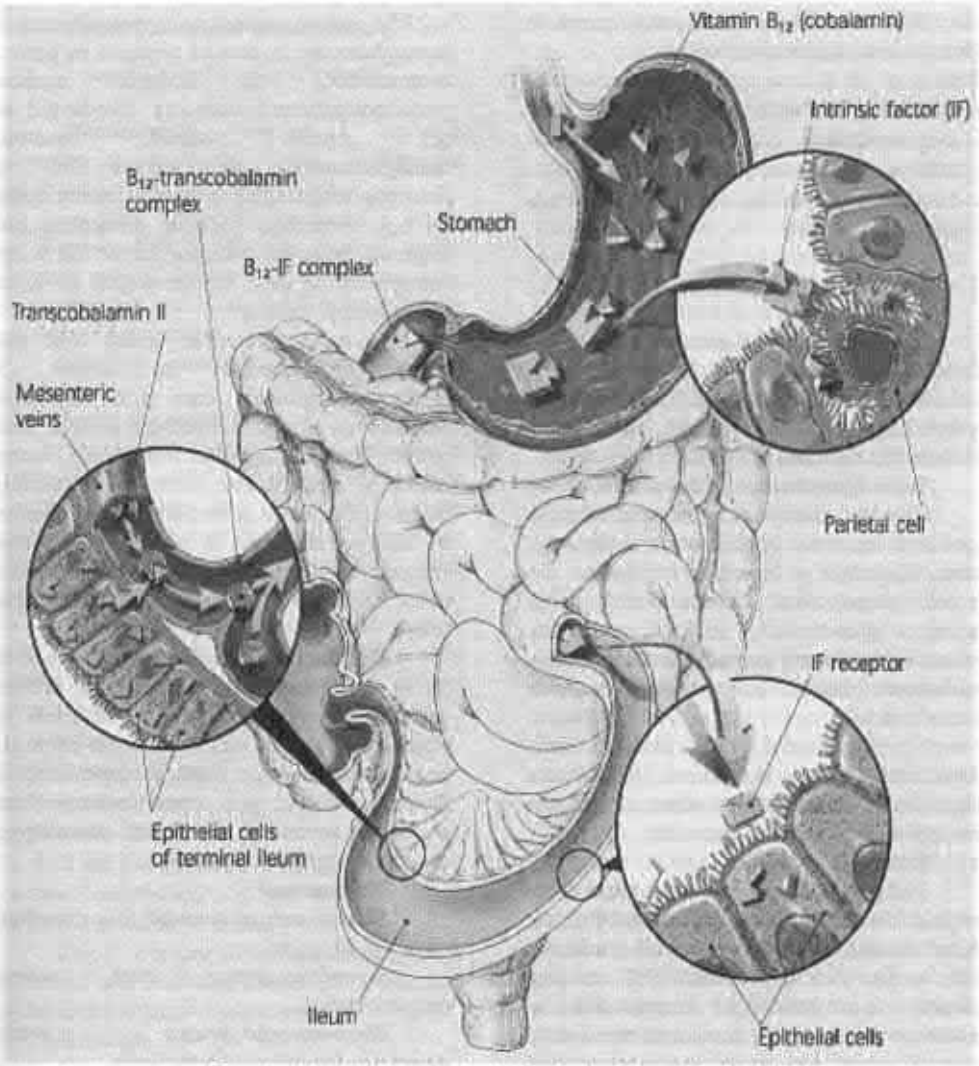



*Figura Metabolismul cobolaminei, după Joan M. Beck, 2003.*

Dacă pacientul se află în tratament cu biotină > 5 mg/zi, recoltarea de sînge pentru determinarea vitaminei $B_{12}$ se face la cel puţin 8 ore de la ultima administrare.

***Hemoleucograma*** denotă anemie megaloblastică, macrocitară. Trombocitopenia prezentă argumentează sindromul hemoragipar, iar nivelul de leucocite susceptibilitatea infecţioasă.

*Examenul sumar al urinii* poate evoca prezenţa unei proteinurii neimportante, dar persistente.

***Testul Schilling* sau *proba de carenţă a vitaminei $B_{12}$*** evidenţiază malabsorbţia vitaminei $B_{12}$. În normă cu urina sunt excretate mai mult de 10% din cantitatea ingerată, Comparaţia pînă şi după a factorului intrinsec permite aprecierea dacă malabsobţia este de de origine gastrică corectată prin factorul intrinsec sau intestinală necorectată de acest factor. însă la copii dezavantajul metodei constituie recoltarea dificilă.

***Examenul endoscopic şi histologic*** evidenţiază modificările patologii de bază.

**Tratamentul medicamentos** constă în administrarea cianocobolaminei.

*Doza:*

- 1000 mcg/zi, *i/m*, 5 zile, urmate de 1000 mcg/săptămînal, 5 săptămîni, apoi 100-1000 mcg/lunar pentru toată viaţa;
- 1000 mcg/zi, per os, induce o absorbţie zilnică de 10 mcg.

## *Malabsorbţia acidului folic*

### (*acidul pteroil-glutamic*)

***Malabsorbţia acidului folic*** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a acidului folic.

**Sursa şi necesarul acidului folic**

Cele mai esenţiale alimente în folaţi se consideră legumele cu frunze verzi (brocoli, spanacul, salata şi asparagus), produse din cereale (pîine, făină, cereale pentru micul dejun), gălbenuşul ouălelor, drojdia, seminţele de floarea soarelui, iar în produsele animaliere folaţii au concentraţii crescute în ficat şi rinichi.

Necesarul unui copil în acid folic constituie 25-200 µg/zi, alimentaţia naturală a sugarului şi diversificarea adecvată permite acoperirea unor astfel de necesităţi.

**Etiologie**

Malabsorbţia acidului folic poate fi de origine congenitală sau dobîndită. Primele cazuri de malabsorbţie congenitală a acidului folic au fost descrise în anul 1961. Această aberaţie are incidenţă excepţională şi urmăreşte o transmitere autosomal recisivă, în care ar putea acţiona o anomalie a unei proteine legate de acidul folic din bordura în perie a enterocitelor. Malabsorbţia secundară sau dobîndită a acidului folic este destul de frecventă deoarece apare în toate leziunile jejunului proximal, unde acesta în mod fiziologic se absoare (procese inflamatorii nespecifice, boala celiacă, boala Crohn, intervenţii chirurgicale, etc.).

Factorul medicamentos, prin preparatele anticonvulsivante (fenitoina), carbamazepina favorizează dereglarea absorbţiei.

**Fiziopatogeneza**

Folatele există sub forma monoglutamatelor (pteroil-monoglutamat – 25%) şi poliglutamatelor (pteroil-poligultamat – 75%). Poliglutamatele sunt transformate în monoglutamate la nivelul marginii în perie a enterocitelor, sub acţiunea enzimei pteroilpoligultamat hidrolaza. Gradientul de pH jejunal asigură absorbţia monoglutamatelor, prin schimb $OH^-$ şi absorbţia este stopată la un pH jejunal apical de 6,9. Absorbţia folaţilor alimentari este asigurată printr-un transport activ, iar folaţii administraţi în doze farmacologice se supun unei absorbţii pasive.

La nivel enterocitar acidul folic este redus şi metilat în acidul 5-metiltetrahidrofolatic, care prin membrana bazolaterală ajunge în circulaţia portală, unde circulă liber sau legat de transportor. Forma redusă şi metilată este livrată către ţesuturi, iar restul este redus şi metilat în ficat, eliminat cu bila şi reabsorbit la nivelul intestinului. Factorii ce intervin în ciclul enterohepatic, induc diminuarea nivelului seric al acidului folic.

**Manifestările clinice** sunt similare în forma congenitală sau dobîndită, iar debutul variază. *Forma congenitală* debutează în primele 2-3 luni de viaţă, iar forma dobîndită poate apărea la orice vîrstă, în dependenţă de factorul etiologic, prin retard staturoponderal şi mental, anemie şi manifestări neurologice, ca: ataxie, atetoză, convulsii.

**Diagnosticul**

***Nivelul seric al acidului folic*** constituie circa 2,5-20 ng/ml.

***Hemoleucograma*** arată anemie megaloblastică.

***Electroencefalograma*** pentru aprecierea focarelor epileptiforme.

**Tratamentul medicamentos** constă în suplimentarea acidului folic

**Folacin (Acid folic)**

*Forma de livrare:*

– comprimate 5 mg.

*Doza:*

- nou-născuţi: 0,1 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- < 4 ani: 0,3 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- > 4 ani: 0,4 mg/zi, *per os*, 3 prize.

## *Malabsorbţia vitaminei C*

*(acidul ascobic) sau scorbutul*

***Malabsorbţia vitaminei C*** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a vitaminei C.

La copii, scorbutul este numit şi *Boala lui Barlow*, după Sir Thomas Barlow, medic britanic care a descris-o pentru prima dată, însă menţionăm că *boala lui Barlow* diferă de *sindromul lui Barlow*.

*Sinonime:* Boala lui Moeller, Boala lui Cheadle.

**Sursa şi necesarul**

Organismul uman nu sintetizează vitmaina C, astfel aportul alimentar în cantităţi adecvate este important. Sursele principale (90%) sunt fructele şi legumele : brocoli, varza albă, spanacul proaspăt, însă prepararea lor scade conţinutul de vitamina C la 20-40%. Necesarul zilnic de vitamina C este estimat la 30 mg (*OMS, 1970*), deşi pentru a preveni scorbutul sunt suficiente doze zilnice de 6,5-10 mg.

- *0-6 luni* – 40 mg
- *7-12 luni* – 50 mg
- *1-3 ani* – 15 mg
- *4-8 ani* – 25 mg
- *9-13 ani (băieţi, fete)* – 45 mg
- *14-18 ani (băieţi)* – 75 mg
- *14-18 ani (fete)* – 65 mg

*După: Dietary Reference Intakes from the Food and Nutrition Board, 2011, Institute of Medicine, National Academies.*

**Etiologie**

Cauzele sunt lezarea mucoasei jejuno-ileale şi diminuarea suprafeţei de absorbţie, în diverse patologii, ca: boala celiacă, boala Crohn. Scorbutul apare cînd vitamina C lipseşte de cel puţin 3 luni şi depozitul de vitamină este sub 350 mg.

*Patogenie.* Absorbţia vitaminei C este realizată prin două mecanisme: în concentraţii slabe se absoarbe printr-un sistem de transfer specific dependent de $Na^+$ şi de energia celulară în raport 1:1, în caz de concentraţii intraluminale înalte, la administrarea dozelor terapeutice, absorbţia se realizează prin mecansim de difuzie simplă. Capacitatea de absorbţie a vitaminei C este de două ori mai mare în ileon, decît în duoden. Forma oxidată a a acidului ascorbic este acidul dehidroascorbic, care acelaşi rol ca şi acidul ascorbic numai că se absoarbe prin mecanism independent de $Na^+$. Vitamina C este metabolizată în ficat, iar excesul de vitamina C din corp este eliminată prin rinichi nemodificată sau sub formă de metaboliţi. Vitamina absorbită se găseşte neuniform în ţesuturile corpului, cu un nivel crescut în glande şi diminuat în muşchi şi grăsime.

Vitamina C are rol major în mecansimele de oxidoreducere şi protecţie contra radicalilor liberi. Ea protejază lipidele plasmatice de peroxidazii şi participă la sinteza colagenului, carnitinei, catecolaminelor, neuropeptidelor, în metabolismul fenillaninei, tirozinei, în absorbţia intestinală a Fe.

Deficitul prelungit de vitamina C induce o sinteză anormală a colagenului, prin reducerea funcţiei prolil-hidroxilazei, care este necesară pentru a forma hidroxiprolina, aminoacid din componenţa colagenului. Lipsa hidroxiprolinei oferă colagenului un caracter mai fragil, contribuind la apariţia manifestărilor clinice ale scorbutului, incluzînd purpura prin fragilitatea vaselor. Totodată, deficitul de vitamina C determină formarea osoasă defectuoasă, cu reabsorbţie osoasă crescută.

**Manifestările clinice** debutează pînă la de vîrsta de 7 ani, prin iritabilitate, nelinişte, scadere ponderală, ca ulterior manifestarea clinică esenţială să fie durerea pronunţată şi sensibilitatea în membrele superioare şi inferioare. Copilul preia poziţia amfibiană, cu picioarele flectate sub corp (durerea subperiostală), cu hemiflexia coapselor şi a genunchilor. Se pot asocia icter, edem generalizat, oligurie, neuropatie, febră, convulsii, peteşii, echimoze.

Polimorfismul clinic, prin termenul de „*4 H*" este manifestat din hipocondrie, hemoragie, hipercheratoză şi manifestări hematologice.

**Examenul fizic** este dominat de manifestările clinice ale sindromului hemoragipar.

***Manifestările mucocutanate.*** Tegumentele sunt edemate, cu peteşii, echimoze, sunt prezente hemoragiile

gingivale. Papilele perifoliculare hiperkeratozice sunt înconjurate de halou hemoragic.

***Manifestările oculare*** includ sindromul Sjogren, hemoragii subconjunctivale şi din teaca nervului optic.

***Manifestări osteoarticulare:*** hemartoze dureroase, sunt palpabile hemoragii subperiosteale, în special de-a lungul porţiunilor distale ale femurului şi părţilor proximale ale tibiei la copii, ulterior pot fi detectate hematoame la joncţiunile costocondrale ale coastelor. Hemoragiile în muşchii membrelor superioare şi inferioare pot determina edem lemnos, iar hemoragiile în teaca femurală determina neuropatii.

**Diagnosticul**

***Nivelul seric*** al acidului ascorbic arată o relaţie liniară cu aportul de vitamina C. Nivelul vitaminei C se face prin dozajul seric al vitaminei C şi prin cea a acidului ascorbic intraleucocitar, care este mai exact.

***Nivelul urinar al acidului ascorbic*** este metoda toleranţei la acid ascorbic, care masoară cantitatea de vitamină din urina în urmatoarele 6 ore de la încarcarea vitaminică (1g vitamina C) în apă şi administrare orală.

***Examenului fundului de ochi*** denotă hemoragii „în flacară".

***ECG*** evidenţiază modificari reversibile ale segmentului ST şi undei T.

***Examenul radiologic***, în fazele precoce ale scorbutului infantil evidenţiază capetele distale ale radiusului, unde este prezentă reabsorbţia părţilor laterale ale corticalelor şi rarefactia osului.



**fig. 2.** *Radiografia antero-posterioră a extremităţilor inferioare, ce prezintă caracteristică scorbutului.*

Evolutiv, radiografia arată modificări la joncţiunile cartilajelor oaselor lungi, mai ales la capetele distale ale femurului. Se observa osteoporoza, cresterea densităţii şi lărgirea spaţiului de calcificare dintre epifiza şi metafiza (liniile albe ale lui Frankel), pinteni metafizari sau fracturi marginale (pinten Pelkan), o bandă transversală de radiotransparenţă în metafize (liniile scorbutului sau zona Trummerfeld), inel de creştere a densităţii, care înconjoară epifiza (inelul Wimberger) şi supradenivelare periosteală.

**Tratamentul medicamentos** preve restabilirea dedicienţelor instalate, prin administrarea de vitaminei C.

**Vitamina C**

*Forma de livrare:*

- comprimate 100mg, 200mg, 250mg, 500mg, 1g, 1,5g;
- soluţie 250mg/ml, 500mg/ml.

*Doza:*

- 100-300 mg/zi, *per os, i/m, i/v.* 2 prize.
- durata tratamentului este variabilă, în funcţie de nivelul seric al acidului ascorbic.

**Tabelul .3**

*Nivelul acidului ascorbic seric şi intraleucocitar, după OMS, 1999*

| INDICE DE LABORATOR | RISC CRESCUT | RISC MODERAT | RISC MINIM |
|---|---|---|---|
| *Nivelul seric al acidului ascorbic (mg/100ml)* | < 0,2 | 0,2 – 0,29 | > 0,3 |
| *Acidul ascorbic intraleucocitar (nmol/$10^8$ cel)* | < 57 | 57 – 114 | > 114 |

## *Malabsorbţia vitaminei A*

***Malabsorbţia vitaminei A*** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a vitaminei A.

Vitamina A a fost descoperită în 1913, fiind prima dintre cele liposolubile.

Conform *Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii*, la nivel mondial 190 milioane de copiii sub vîrsta de cinci ani riscă să prezinte deficitul vitaminei A.

**Sursa şi necesarul**

Vitamina A se găseşte sub două forme: *retinolul*, de origine animală, care este depozitat în organism şi *betacarotenul*, de origine vegetală, care este convertit în retinol dacă nivelul din organism nu este suficient

*Retinolul* se găseşte în alimente de origine animală, fructe şi legume care conţin carotenoide, ce sunt pigmenţi ce determină culorile roşu, orange şi galben din plante, fructe şi legume. Organismul poate converti anumite carotenoide, numite şi „provitamina A" în vitamina A, ca: β-caroten, α-caroten şi γ-caroten. Esterii de retinol şi vitamina A se găsesc numai în alimentele de origine animală aşa ca ficatul, carne de găină (20-100mcg/100g), laptele integral (50-70 mcg/100ml), brînză, unt, ouă crude (100-300 mcg/100g), peşte, iar provitaminele sub forma carotinoizilor se compun în vegetale: morcovi (2000-7000 mcg/100g), spanac, salată verde, dovleci, roşii, portocale, caise, papaya, mango, afine. Se sugerează că intensitatea oranjului unuia sau altui produs nu influienţează obligator concentraţia de caroten.

*Betacarotenul* constituie cel mai activ precursor al vitaminei A şi chiar în doze mari nu este toxic, comparativ cu vitamina A.

Iniţial, vitamina A se măsura în unităţi internaţionale (UI), însă actual se utilizează exprimarea în micrograme (mcg) de echivalenţi retinol (RE), iar conversia între aceste două unităţi de măsură este *1 echivalent retinol (RE) este egal cu 3,33 Unitati Internationale (UI) de vitamina A.*

Pentru sugari aportul vitaminei A cu laptele matern este esenţial, concentraţia ei fiind dependentă de caracterul alimentaţiei şi durata lactaţiei. Pe măsura majorării perioadei de lactaţie, nivelul vitaminei A în laptele matern scade, ajungînd în laptele matur într-o concentraţie doar de 0,045 mg/ml.

**Fiziopatogeneza**

Digestia, absorbţia şi convertirea vitaminei A suportă mai multe etape, se distinge etapa intraluminală, intraenterocitară şi intrahepatică.

***Etapa intraluminală*** începe în cavitatea stomacului, unde sub acţiunea proteazelor sucului gastric are loc separarea retinoizilor, care în duoden sunt hidrolizaţi de carboxylester hidrolaza pancreatică. Ulterior, fiind puternic hidrofobi sub acţiunea sărurilor bilare împreună cu lipidele formează micele complexe.

***Etapa intraenterocitară*** determină absorbţia retinolilor, printr-un mecanism activ, în enterocitele jejunului, unde împreună cu carotenii parcurg diferite verigi de scindare. Retinolul redus în interiorul enterocitelor se află sub formă liberă sau legat de *celular retinol binding protein* (CRBP II). Retinolul liber este esterificat prin acil transferaza CoA dependentă (ARAT) iar cel legat de CRBP II utilizează pentru transformarea sa retinil-acyl transferaza CoA independentă (LRAT). O cantitate mică de retinol reesterificat în retinyl palmitat este încorporat în chilomicroni şi excretat în limfă, iar cantitatea restantă de retinol este absorbită direct şi reunită în ficat prin sistemul portal. Carotenii, spre deosebire de retinoli, în citoplasma enterocitară sunt scindaţi în două molecule de retinol care sunt esterificate şi se fixează de o proteină specifică responsabilă pentru includerea acestora în chilomicroni şi eliberarea lor în circulaţia limfatică. Totodată o cantitate mică de caroteni ajunge în ficat în formă neschimbată.

***Etapa intrahepatică*** Ficatul este organul ce asigură stocarea şi distribuirea retinoizilor în ţesuturile extrahepatice, depozitînd pînă la 90% din totalul vitaminei

A. Retinyl-esterii chilomicronilor absorbiți în celulele hepatice suportă acțiunea retinyl-ester hidrolazei (REH) care eliberează și transferă retinolul în reticolul endoplasmatic. Pentru trecerea în circulație el se leagă cu o proteină specială *retinol binding protein* (RBP) plasmatică. Distribuirea vitaminei A are predilecție către două țesuturi țintă: ochiul și pielea. Astfel, funcția vizuală este afectată prin diminuarea producției de rodopsină (compusă din retinal și o proteină numită opsină), pigment ocular necesar pentru vederea la întuneric și pierderea celulelor goblet, de la nivelul conjuctivei, ce determină xeroftalmia.

Deficitul izolat de vitamina A majorează morbiditatea și mortalitatea cpiilor prin infecții virale acute, determinate de micșorarea răspunsului antigenic, proprietăților proliferative la acțiunea mutagenilor, numărului circulant de celule-T.

**Manifestările clinice** debutează prin anorexie, diaree, retard staturoponderal, infecții recurente, hiperkeratoză,.

***Manifestările oculare*** domină tabloul clinic, prin hemeralopie nocturnă, acuitate vizuală diminuată pînă la orbire, pete Bitot (pete cenusii, lucioase, cu aspect scuamps, triunghiulare, ce apar pe conjunctiva bulbară), xeroftalmie, keratomalacie, eroziuni și ulcerații corneene.

**Examenul fizic** evidențiază tegumente uscate, unghii friabile, uneori prurit, hiperkeratoză foliculară, alopecie.

**Diagnosticul** este fundamentat pe determinarea valorilor vitaminei A la nivel plasmatic și hepatic.

***Dozajul plasmatic al vitaminei A*** confirmă diagnosticul cînd concentrația plasmatică este inferioară de 10μg/100mg sau 0,35mmol/l și rezervele hepatice sunt epuizate. Rezultate fals-pozitive pot fi apreciate în infecțiile acute, ce induc scăderea foarte rapidă a ratei plasmatice a vitaminei A, cu disconcordanță în rata circulantă și cea hepatică.

***Dozajul hepatic al vitaminei A*** este metoda de referință pentru diagnosticul unui deficit de retinoli, deoarece 90% din vitamina A este depozitată în ficat. Valoarea fiziologică a vitaminei A este ≥ 20μg/g de ficat, deficitul de vitamina A este apreciat la limita ≤ 10μg/g de ficat, iar nivelul de 10-20 μg/g de ficat este stabilit ca un stadiu inițial de deficit, ce corespunde fazei subclinice a hipovitaminozei.

***Examenul oftalmologic*** este obligatoriu pentru toți pacienții cu deficit de vitamina A, pentru a evita complicațiile severe și ireversibile.

***Consultul specialiștilor:*** gastroenterolog, oftalmolog, nutriționist,endocrinolog, infecționist și dermatolog.

**Tratamentul medicamentos**

Inițial, vitamina A se măsura în unități internaționale (UI), însă actual se utilizează exprimarea în micrograme (mcg) de echivalenți retinol (RE), iar conversia între aceste două unități de măsură este *1 echivalent retinol (RE) este egal cu 3,33 Unitati Internationale (UI) de vitamina A.*

În **deficitul de vitamina A**, se administrează formele de livrare per orale:

- *copii pînă la 3 ani* – 600 mcg (2000 UI)
- *4-8 ani* – 900 mcg (3000 UI)
- *9-13 ani* – 1700 mcg (5665 UI)
- *14-18 ani* – 2800 mcg (9335 UI)
- *adulții* – 3000 mcg (10000 UI)

Doza terapeutică, în cazul formelor severe constituie 600.00 mcg (200.000 UI), confirmată în reducerea ratei mortalității infantile cu 35-70%.

**Avitaminoza A, cu modificări corneene**

- 500.000 UI/zi, *per os*, 3 zile, apoi 50.000 UI/zi, *per os*, 2 săptămîni, apoi 10.000-20.000 UI/zi, *per os*, 2 luni;

*Sau*

- 50.000-100.000 UI/zi, *per os*, 1-7 zile, apoi 5000-75.000 UI/zi,cîteva săptămîni;

*Sau*

- 50.000-100.000 UI/zi, *i/m*, 3 zile, apoi 50.000 UI/zi, *i/m*, 2 săptămîni.

**Avitaminoza A,**
**fără modificări de cornee:**

- 10.000-25.000 UI/zi, pînă la ameliorarea clinică (în mediu 1-2 săptămîni).

**Evoluția. Complicațiile. Pronosticul.**

Conform Organizației Mondiale a Sănătății anual 250.000-500.000 copiii devin

orbi, din cauza deficitului de vitamina A, dintre care 50 % mor în primele 12 luni de la orbire, iar copiii supraveţuitori rămîn cu cecitate parţială sau totală. S-a estimat o relaţie între morbiditatea şi mortalitatea infantilă şi deficitul vitaminei A. Maladiile infecţioase la copil rujeola, infecţiile gastrointestinale, respiratorii, urinare favorizează apariţia xeroftalmului la copiii cu puţine rezerve hepatice de vitamina A.

Complicaţiile tratamentului, în special a autotratamentului, cu forme uleioase este intoxicaţia cu vitamina A, care poate fi acută sau cronică.

*Intoxicţia acută* se dezvoltă cel mult în cursul a 8 ore după administrare şi este dominată de greţuri, vome, cefalee, diaree asociată de descuamarea pielii, iritabilitate, bombarea fontanelei ca rezultat al hipertensiunii intracraniene. În caz de tratament eficace, aceste semne dispar în citeva zile.

*Intoxicaţia cronică* are o simptomatologie mai insidioasă, cu afectarea statutului general şi manifestări cutanate dependente de gradul de intoxicaţie. Apare eritem, exemă, prurit cutanat, piele uscată, scuamoasă, afecţiuni labiale, alopeţie. Manifestările neurologice sunt exprimate prin afectarea văzului şi cefalee, creşterea presiunii lichidului cefalorahidian. Afecţiunile articulare se manifestă prin dureri osoase, iar modificările radiologice arată o creştere a absorbţiei osoase la care se asociază hipercalciemia. Afectarea hepatică este rară, dar dacă aportul continuă să fie superior cerinţelor afectarea hepatică este inevitabilă şi ireversibilă.

## *Malabsorbţia vitaminei E*

***Malabsorbţia vitaminei E*** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a vitaminei E.

**Sursa şi necesarul**

Prin vitamina E se subînţeleg doi vitameri, tocoferolii -α, - β, -γ şi -δ şi, 4 tocotrienolii. Aportul vitaminei este asigurat de uleiurile vegetale preparate prin presarea seminţelor la rece, soia, germenii de grîu, spanac, varză, nuci, ouă, unt, cereale integrale, seminţe de floarea soarelui, alune.

Necesităţile zilnice în vitamina E sunt:

- *0-6 luni* – 3 mg
- *1-3 ani* – 6 mg
- *6-12 luni* – 4 mg
- *4-10 ani* – 7 mg

Pentru copii mai mari de 10 ani este recomandat necesarul zilnic similar adulţilor de 8-10 mg.

**Etiologie**

Cauzele majore de carenţă se consideră insuficienţa acizilor biliari sau reducerea suprafeţei de absorbţie (sindromul intestinului scurt, boala celiacă, boala Crohn, colita ulceroasă), colestaza cronică severă, mucoviscidoza, abetalipoproteinemia.

**Patogeneza**

Vitamina E este eliberată, din alimente, în stomac şi duoden, proces urmat de faza intraluminală şi intraenterocitară.

*La nivelul fazei intraluminale* esterii vitaminei A, ca şi cei ai vitaminei E sunt hidrolizaţi în lumenul duodenal şi jejunal prin carboxyl-ester hidrolaza pancreatică a cărei acţiune este strict dependentă de sărurile biliare.

*Faza intraenterocitară* favorizează înglobarea vitaminei de către chilomicroni şi prin intermediul polului laterobazal al enterocitului este redată circulaţiei limfatice. Depozitul organic de vitamina E constituie ficatul, iar intracelular afinitate prezintă membranele plasmatice, mitocondriale şi reticolul endoplasmatic.

**Manifestările clinice**

La prematur deficitul în vitamina E induce anemia hemolitică cu acantocitoză şi reticulocitoză deja la 4-6 săptămîni. Deficitul cronic favorizează apariţia sindromului neurodegenerativ progresiv, cu afectarea reflexelor neurotendinoase, ataxie cerebelară şi afecţiune retiniană.

*Deficitul familial al vitaminei E cu ataxie* este o entitate relativ nouă, primele relatări datînd cu anul 1981 şi se datorează mutaţii genetice în codarea proteinei de transfer responsabilă de înglobarea vitaminei E în chilomicroni. Manifestări clinice debutează la copiii mai mari de 4 ani cu neuropatie periferică progresivă cu areflexie şi ataxie cerebeloasă. Uneori afectarea neurologică este identică ataxiei Freindreich.

**Diagnosticul**

*Dozarea plasmatică a vitaminei E* stabileşte deficitul vitaminic, dacă nivelul seric este inferior normei de 0,6mg/100 ml.

**Tratamentul medicamentos** are scop terapeutic, cît şi profilactic. Suplinirea cu vitamina E este obligatorie în:

- *Colestază cronică:* 15-25 UI/kgc/zi
- *Mucoviscidoză:* 5-10 UI/kgc/zi
- *Sindromul intestinului scurt:* 200-3600 UI/kgc/zi
- *Abetalipoproteinemia:* 100-200 UI/kgc/zi
- *Deficitul izolat de vitamina E:* 800-3600 UI/kgc/zi

**Evoluţia. Complicaţiile. Pronosticul.**

Copii cu colestază cronică deficitul de vitamina E va evolua prin retinopatie şi stări neurologice progresive. Cazuri de toxicitate au fost raportate la prematurii ce le-au fost administrate valori superioare de 400 mg/kg/zi, *per os* sau 30 mg/kg/zi, parenteral.

## *Malabsorbţia vitaminei K*

***Malabsorbţia vitaminei K*** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a vitaminei K.

**Sursa** vitaminei $K_1$ sunt alimentele de origine vegetală: cartofii, conopida (2-6 mg/100 g), fragii, grîul nedecorticat, lucerna, mazarea verde, morcovii, ovăzul, porumbul, roşiile, salata verde, spanacul, uleiul de soia, urzica, varza albă (3-4 mg/100 g), iar vitamina $K_2$ se găseşte în produsele de origine animală: carne de vită şi porc, în special ficatul de porc, splină, untura de peşte, produse lactate, gălbenuş de ou.

Vitamina K este produsă de flora intestinală în proporţie de 50%.

**Necesarul** săptămînal la nou-născut constituie 2-5 mg, pe cale orală, deoarece laptele matern conţine cantităţi mici mai puţin de 5µg/l, iar sugarul necesitînd în jur de 1µg/kgc/zi.

**Epidemiologie**

Deficitul de vitamina K se poate dezvolta în orice grupă de vîrstă, însă cu predilecţie în copilarie. În Statele Unite, prevalenţa deficitului de vitamina K variază în funcţie de regiune geografică. La sugari, deficitul de vitamina K, forma ahemoragică, afectează circa 50% din copiii mai mici de 5 zile, iar forma hemoragică clasică apare la 0,25-1,7% din copii. Prevalenţa bolii hemoragice, forma tardivă, la sugarii, aflaţi la alimentaţie naturală, este de aproximativ 20 de cazuri la 100.000 de nou-născuţi vii. Pe plan internaţional, datele statistice sunt similare cu cele din Statele Unite.

**Etiologie**

Deficitul vitaminei K apare în patologiile cu suprafaţa de absorbţie scăzută, ca: boala Crohn, boala celiacă, sindromul intestinului scurt; în patologiile hepatice parenchimatoase, sindromul de colestază, ciroza biliară primitivă. Rifampicina, izoniazida, barbituricele sunt unele din medicamentele asociate cu deficitul de vitamina K.

**Fiziopatogeneza**

Vitamina K se asimilează variabil intraluminal, într-o proporţie ce variază între 10% şi 80%, în funcţie de nivelul alimentar de lipide.

Vitamina $K_1$ de origine vegetală este absorbită în regiunea proximală a intestinului subţire printr-un mecanism activ, iar vitamina $K_2$, de origine animală, este absorbită prin difuzie la nivelul ileonlui terminal. Intraluminal vitamina K, în formă neschimabată, se fixează în chilomicroni, iar apoi prin căile limfatice ajunge în circulaţia generală, cu capacitate de stocare în ficat.

**Manifestările clinice**

La sugari, determină boala hemoragică a nou-născutului, cu debut la 1-7 zile postpartum, manifestată prin hemoragii intracraniene şi retroperitoneale, iar în forma tardivă, cu debut la 3 luni postpartum.

*Hemoragia* este simptomul major, manifestată prin hemoragii gingivale, epistaxis, hematoame, hemoragii gastrointestinale, metroragie, hematurie.

*Diagnosticul diferenţial* se face cu patologiile: leucemia acută limfoblastică, leucemia mielocitară acută, leucemia limfocitară cronică, leucemia granulocitară cronică, sindromul de coagulare intravasculară diseminată, boala von Willebrand.

**Diagnosticul**

Protrombina şi tromboplastina parţial activată au nivelul seric crescut.

Nivelul plasmatic al vitaminei K este diminuat, comparativ cu valorile fiziologice ce constituie 0,2-1,0 ng/ml.

**Tratamentul medicamentos** prevede administrarea vitaminei K.

*Forma de livrare:*

- comprimate 15 mg;
- soluție injectabilă 1 % -1 ml, fiole.

*Doza:*

- *peroral:* 2,5-5 mg/zi;
- *parenteral:* 1-2 mg/zi.

**Evoluția. Complicațiile. Prognosticul.**

Vitamina K este puțin toxică. Există referiri precumcă administrarea accidentală a dozelor superioare celor necesare la nou-născut a fost cauza anemiei hemolitice. Se consideră că doza necesară pebtru un astfel de accident ar corespunde unui aport de 0,1-0,5-1,0 mg de vitamina K administrată intramuscular sau 2 mg pe cale orală.

## *Malabsorbția vitaminei D*

***Malabsorbția vitaminei D*** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbția deficientă a vitaminei D.

**Sursa** vitaminei D constituie ergosterolul (produsele de origine vegetală) și 7-dehidrocolesterolul (produsele de origine animală). În cadrul fotolizei ergocalciferolul este transformat în vitamina $D_2$ denumită și ergocalciferol. 7-dehidrocolesterolul sintetizat în dermă sub influiența razelor ultraviolete, în dependență de gradul de pigmentare a pielii, este transformat în vitamina $D_3$ sau colecalciferol.

**Necesarul**

Se consideră că pentru asigurarea necesarului zilnic de vitamina D este suficientă expunerea la soare a mîinilor sau a feței cel puțin 15 minute zilnic. Conform altor referiri necesitățile sugarului aflat la alimentație naturală sau cu amestecuri neîmbogățite cu vitamina D este de 400-600 UI/zi și 400-1000 UI/zi pentru sugarii alimentați cu lapte îmbogățit cu vitamina D.

**Etiologie**

Carența vitaminei D a fost observată în majoritatea patologiilor ce induc malabsorbție: boala celiacă, sindromul intestinului scurt, boala Crohn, insuficiența pancreatică (mucoviscidoza), colestaza. În insuficiența renală cronică se instalează un deficit major al formei active a vitaminei D, cu reducerea ulterioară a absorbții $Ca^{2+}$.

**Patogeneza**

Vitamina $D_3$ sintetizată în piele trece în circulația sangvină și ajunge în ficat unde se transformă în 25-(OH) $D_3$ apoi revenită în circulația genrală cu fluxul sangvin ajunge în rinichi hidroxînduse în 1,25-dihidroxy-$D_3$.

Vitamina $D_2$ este separată de alimente în stomac și duoden ulterior supunîndu-se absorbției în rată de 70-90% din cantitatea ingerată prin difuzie simplă în cantități liniar proporționale concentrației intraluminale. Cea mai mare parte (aproximativ a 70-90%) împreună cu acizii biliari, acizii grași și colesterolul se înglobează în micele complexe. Ajunse în intstinul subțire, în special jejun, provitaminele sunt eliberate din micelele complexe și sunt expuse polului. În enterocitele de la acest nivel prin difuzie simplă vor limfaticele vor prelua în circulația limfatică circa 70-90% din vitamina $D_3$, care în ductul toracic comun se vor anexa circulației sangvine generale. Ajunsă cu aceasta în sistemul port al ficatului, în hepatocite Vitamina D va fi hidroxilată în poziția 25 devenind biologic inactivă. Circulînd în așa formă cu patul vascular la nivelul rinichilor prin acțiunea 1.25-$(OH)_2$ $D_3$ – hidroxilaza reglată de calcitonină, parathormon și fosforemie va fi transformată în formă activă 1,25-$(OH)_2$ $D_3$. Cu patul vacular renal întorcîndu-se iarăși în circulația generală se va fixa pe receptorii intracelulari ai țesuturilor țintă din care face parte și intestinul. La acest nivel vitamina D prin forma sa activă stimulează transportul calciului.

Datorită absorbției inferioare a lipidelor la prematur și nou-născuții la termen absorbția vitaminei $D_2$ la această vîrstă la fel va fi micșorată. Vitamina D sub forma 1,25-dihidroxi-$D_3$ influiențează absorbția calciului favorizînd astfel gradul de minealizare a osului nou format. Tot în competența acesteea ține inhibarea sintezei paratahormonului de care depinde reabsorbția renală a fosforului. Această vitamină acționează asupra diferențierii, proliferării și activării numeroaselor categorii celulare ale

organismului precum ar fi keratinocitele, limfocitele, etc.

**Manifestările clinice** debutează insidios, după cîteva luni de deficit de vitamina D: la prematuri şi la sugarii aflaţi la alimentaţie naturală, de la mame cu osteomalacie debutul este la 2-3 luni de viaţă, iar în cazul deficitului carenţial este de la 3-6 luni pînă la 24 luni (2 ani) şi doar cazuistic debutul poate fi sever, prin convulsiihipocalcemice sau laringospasm.

Semnele clinice iniţiale sunt variabile: nelinişte, iritabilitate, dereglări ale ritmului somn-veghe, transpiraţii excesive, hipotonie musculară.

**Perioada de stare** include în special manifestări osoase şi musculare.

***Manifestările osoase*** cuprind anomaliile scheletului (craniului, toracelui, membrelor, coloanei vertebrale, bazinului).

Craniul se prezintă cu „craniotabes rahitic" (ramolismentul oaselor occipitale la copiii mai mari de 4-5 luni), deformări craniene sub forma boselor frontale (frunte olimpică), care împreună cu cele parietale formează *caput quadratum*, aplatizări occipitale şi asimetrii craniene, care realizează o plagiocefalie. Pentru extremitatea cefalică sunt caracteristice hipoplazia dentară şi întîrzierea apariţiei dentiţiei, carii precoce.

Toracele poate fi aplatizat în direcţie antero-posterioară cu lărgirea bazei toracelui, proieminarea coastelor false (formarea şanţul Harrison), înfundarea coastelor la nivelul de inserţie a muşchilor diafagmali şi crearea toracelui „aspect de clopot". Stern proeminent („piept de porumbel") sau înfundat (pectus excavatum). Apar tumefacţii ale joncţiunilor hondrocostale (mătănii costale), care pot fi vizualizate sau palpate.

La nivelul oaselor lungi ale membrelor proliferarea excesivă a cartilajului de creştere formează burelete epifizar vizualizat sub fomă de „brăţări". În perioade tardive la copiii cu forme severe, după instalarea mersului picioarele capătă forma unor paranteze antrenînd tulburări de mers (mers legănat): *genu varum*, *genu valgum*.

Coloana vertebrală apare cu cifoză dorso-lombară, iar bazinul cu *coxa vara* sau *coxa valgum*. Întîrzierea staturoponderală va apărea în cazurile netratate. Schimbările musculare care apar întîrzie instalarea achiziţiilor motorii ale sugarului, fac distensie abdominală şi hernie ombilicală, scad rigiditatea cutiei toracice diminuînd eficacitatea ventilatorie responsabilă de bronhopneumopatii recidivante la sugar (pulmon rahitic). La copilul mai mare oboseala musculară se poate manifesta sub aspectul unei miopatii proximale. În cazul unei hipocalciemii latente se poate manifesta spasm carpopedal, convulsii, laringospasm (una din cauzele morţii subite).

Alte manifestări ale deficitului de vitamină D sunt iritabilitate, nelinişte, retard ponderal, hipehidrozâ, „somn fugar", erupţii seboreice în regiunea occipitului, dentiţie întîrziată, defecte ale structurii dinţilor, carii dentare multiple, hipotonie, crampe musculare, febră (în special nocturnă), meteorism abdominal, hernie ombilicală, hiperlaxitate ligamentară, ptoza hepatică.

**Diagnosticul**

Determinarea nivelului seric al 25-OH vitamina D apreciază ingestia de vitamina D din alimentaţie şi sinteza cutanată, sub influenta razelor ultraviolete. Valorile serice sunt influenţate de vîrstă, sex, rasă, arie geografică şi variaţii sezoniere (în sezonul rece valorile pot fi cu 40-50% mai diminuate, decît cele din sezonul cald motiv fiind acţiunea razelor ultraviolete).

| Caracteristica | Nivelul seric *ng/mL* |
|---|---|
| *intoxicatia cu vit. D* | >150(374 nmol/L) |
| ***nivel optim*** | >30 |
| *deficit relativ* | 20 – 29 |
| *deficit de vitamina D* | <20 (50 nmol/L) |
| *deficit sever* | <10 |

*După: Michael F. Holick, 2007.*

Evaluarea nivelului de 25-OH vitamina D permite diagnosticul diferenţial cu afecţiunile granulomatoase, caracterizate prin hipercalcemie, hiperfosfatemie şi un nivel redus de hormon paratiroidian.

***Testele biochimice*** evaluează nivelul seric al mineralelor (calciu şi fosfor), hormonul paratiroidian, fosfataza alcalină.

***Examenul radiologic*** apreciază modificările osoase caracteristice rahitismului, expuse anterior.

***Analiza generală a urinei*** arată calciuria posibilă.

După Fraser, modificările de laborator şi radiologice pot stadializa rahitismul.

*Stadiul I* se caracterizează doar prin hipocalcemie şi corespunde formei subclinice de evoluţie a rahitismului sau mai este numit *„rahitism biochimic"*.

*Stadiul II* corespunde debutului clinic al rahitismului şi se caracterizează prin creşterea activităţii hormonului paratiroid, ce induce normalizarea calciului seric, prin creşterea reabsorbţiei calciului la nivel tubular, iar reabsorbţia osoasă a fosforului şi fosfaţilor este diminuată. Nivelul seric al fosfatazei alcaline este avansat, asociat de hiperaminoacidurie şi modificări radiologice caracteristice.

*Stadiul III* corespunde perioadei de stare şi se caracterizează prin hipocalcemie, hipofosfatemie şi nivel seric crescut al hormonului paratiroidian, hiperaminoacidurie stabilă. Activitatea osteoblastelor este prezentată de nivelul seric crescut al fosfatazei alcaline, care doar în caz de hipoproteinemie este în limitele normei. Modificările radiologice sunt severe şi în unele cazuri ireversibile.

**Tratamentul medicamentos** deficitului de vitamina D începe încă în perioada intrauterină prin administrarea dozelor de profilaxie. În perioada primilor doi ani de viaţă se adminsitrează 400-2000 UI /zi soluţie apoasă A vitaminei $D_3$, ulterior aceasta se face doar în sezonul neînsorit – pînă la vîrsta de 5-7 ani, deoarece se consideră că după vîrsta de 18 luni sinteza endogenă/cutanată de vitamina D, în sezonul însorit este suficientă.

Soluţiile uleioase ale vitaminei D (ergocalciferolul – vitamina $D_2$) anterior propuse conţin forma $D_2$ a vitaminei, care comparativ cu forma $D_3$ (colecalciferol) este mai puţin activă creînd un raport de 1:1,25. Vis-a-vis de aceasta din toţi cei 7 vitameri ai vitaminei D numai forma $D_3$ sub acţiunea razelor ultraviolete din 7-dehidroxicolesterol se formează permanent în piele (1-2 ME/$cm^2$/zi) ficînd parte din gupul peparatelor antirahitice naturale. Fomula apoasă a vitaminei $D_3$, în pofida faptului că această vitamină este liposulubilă, prerîntîmpină cumularea ei.

Formulele anterior existente ale preparatului, cea uleioasă şi spirtoasă nu permiteau adminstrarea precisă a dozelor indicate. În soluţia spirtoasă, bunăoară, într-o picătuă se conţineau 4000 UI, el neputînd fi administrat în scopuri de profilaxie. În afară de aceasta din contul evaporării excipientului spirtos concentraţia unei picturi era şi mai mare, riscul supradozării fiind superior.

*Preparate vitaminei D:*

- vitamina D2, D3 (picături apoase, uleioase, drajeuri, forme injectabile);
- dioli (pastile, drajeuri, picături apoase, uleioase, forme injectabile);
- trioli (pastile, drajeuri, picături apoase, uleioase, forme injectabile).

*Doza:*

*Rahitism uşor:*

- 2000-3000 UI/zi, *per os*, 30 zile.

*Rahitism moderat:*

- 3000-4000 UI/zi, *per os*, 35-40 de zile.

*Rahitism sever:*

- 4000-5000 UI /zi, *per os*, 40-45 de zile.

În tratamentul copiilor cu rahitism sever se preferă preparatele vitaminei D în formă de dioli sau trioli.

*Tratamentul rahitismului în dependenţă de evoluţie:*

- evoluţie acută - 3000-4000 UI pe zi;
- evoluţie subacută - 2000-3000 UI pe zi.

În rahitismul sever se mai recomandă vitamina D în doze stoss.

- 3 doze stoss cîte 100 000 UI, fiecare doză administrată la interval de 3 zile *apoi*,
- 1 doză 200 000 UI peste 30 zile, oral sau intramuscular.

Intoxicaţia cu vitamina D cu doze excesive poate provoca efecte secundare grave cu semne generale digestive, osteoarticulare, hidroelectrolitice şi renale.

Pentru o absorbţie mai eficientă sunt recomandate:

- ***preparate de calciu:***
  - *glicerofosfat de calciu* - 30-40 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
  - *gluconat de calciu* - 30-40 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize, în cure periodice de 3-4 săptămîni.
- ***iradiere cu raze ultraviolete*** - 1 dată/zi, 10-20 de proceduri.
- ***vitamine*** (A, C, grupa B).

# Malabsorbţia mineralelor

Mineralele sunt microelemente esenţiale, necesare organismului pentru realizarea unor procese metabolice esenţiale.

**Tabelul 1.**

*Sursele principale de minerale şi funcţiile lor.*

| Minerale | *Sursa* | | *Acţiunea* |
|---|---|---|---|
| | **vegetală** | **animală** | |
| *Fier* | ciuperci uscate, cereale integrale, spanac | ficat, carne, gălbenuş de ou, peşte | • component al eritrocitelor |
| *Calciu* | legume cu frunze verzi | lactate, caşcaval, creveţi, scrumbie, | • asigură structura osoasă<br>• favorizează funcţionarea celulelor musculare şi nervoase |
| *Zinc* | fructele de mare (în special stridiile) | carnea macră, ficatul, ouăle | • component al peste 300 de enzime cu funcţii vitale pentru organism |
| *Iod* | sare iodată, produse de mare | | • contriduie la sinteza hormonilor tiroidieni |
| *Magneziu* | este constituentul clorofilei | este constituentul tuturor celulelor de origine animalieră | • intră în componenţa a peste 300 de enzime, facilitînd funcţionarea muşchilor cardiaci şi a creierului<br>• are acţiune antidepresivă fiind cunoscut ca „mineralul anti-stres"<br>• favorizează transportul sodiului, potasiului şi calciului intra- şi extracelular |
| | Mg endogen provine din secreţia biliară, pancreatică şi gastrică, în cantitate redusă (maximum 35 mg/zi) | | |
| *Natriu* | sare | carne, peşte, ouă, lapte | • reglezăa metabolismul extracelular, acido-bazic, hidroelectrolitic |
| *Fosfor* | legume cu frunze verzi | lactate, caşcaval, creveţi, scrumbie | • favorizează metabolismul osos |
| *Kaliu* | fructe (prune, caise banane, portocale, curmale), legume (cartofi, rosii) | carnea, pestele, produsele lactate | • favorizează excitabilitatea celulelor nervoase şi musculare, inclusiv a miocardului |
| *Plumb* | boboase, cereale integrale | moluşte, ficat | • cofactor în metaloferменţi |
| *Seleniu* | usturoi, germeni de grîu, cereale | peşte, carne, ouă, rinichi, ficat | • antioxidant biologic |

## Malabsorbţia fierului

***Malabsorbţia fierului*** este un complex de manifestări clinice, determinate de absorbţia deficientă a fierului.

**Sursa şi necesităţile**

Fierul din aportul alimentar este constituit din forma hemică, aflată în produsele din carne şi fierul nehemic provenit din sursele vegetale.

Cantitatea totală de fier din organism constituie 75mg/kgc. La nou-născut depozitul de Fe este de origine maternă, depozitat în trimestrului III de sarcină, ce argumentează necesitatea profilaxiei anemiei feriprive, în perioada intrauterină. Copii pînă la 1 an, aflaţi la alimentaţie naturală, nu necesită suplimentare în fier, cu excepţia sarcinilor

gemelare, prematurii, copii din naşteri cu interval apropiat.

**Fiziopatogeneza**

Fiziologic, pierderile de fier sunt compensate prin absorbţia fierului din alimentaţie. Fierul se pierde prin descuamarea la nivel gastrointestinal, urinar, cutanat. În situaţii normale, pierderile fiziologice de fier sunt compensate de absorbţia unei cantităţi echivalente de fier provenit din raţionul zilnic; astfel, pentru o pierdere zilnică de 1mg se absoarbe în medie o cantitate de fier de 1mg/zi, reprezentînd 5-10% din fierul alimentar.

**Biovalabilitatea** este diversă, în funcţie de forma fierului: hemic şi nonhemic. Fierul hemic nu este influinţat de conţinutul intralumenal şi are biovalabilitate crescută cu o eficienţă de 30 %, comparativ cu fierul nonhemic cu o rată de absorbţie de pînă la 6 %. Fierul trivalent ($Fe^{3+}$) este solubil la un pH mai mic de 2, iar fierul bivalent ($Fe^{2+}$) este rapid absorbabil la un pH de pînă la 8, în special în asociere cu mucina.

Biovalabilitatea diminuată este determinată de: fosfaţi, oxalaţi, fitaţi, tenaţi, IPP, RH2, fibre dietice şi este crescută, sub acţiunea: HCl, vitaminei C, aminoacizilor (lisina, histidina), acidului citric. Compuşii alimentari ce reduc absorbţia Fe sunt celuloza, hemiceluloza, lignina şi pectina.

Absorbţia **fierului** este asigurată de un proces adaptabil-balansat, în cazul scăderii depozitelor de fier absorbţia creşte şi respectiv în situaţiile de supraîncărcare cu fier, absorbţia diminuează. Astfel, balanţa fierului este unică prin faptul că se realizează prin controlul absorbţiei mai degrabă decît prin controlul excreţiei fierului, astfel absorbţia fiind posibilă prin 3 mecanisme:

*a.* fierul este absorbit din intestinul subţire proximal (duoden şi jejunul proximal) sub formă de fier feros ($Fe^{2+}$), prin difuzie facilitată independentă gradientului de $Na^{+}$ cu transfer specific recent identificat (DMT1 – *divalent metal ion transporter*). Acest transfer este saturabil şi mult sensibil la temperatură;

*b.* fierul se fixează de transferină, ce este secretată în bilă şi circulă în duoden, unde se asociază cu fierul, iar complexul $Fe^{2+}$/transferină este absorbit la nivelul micrivililor celulelor absorbtive din intestinul subţire proximal, ce deţine receptorii specifici pentru transferină;

*c.* prin al III-lea mecanism se absoarbe doar fierul hemic. În urma clivării hemoglobinei şi mioglobinei se formează complexul Fe/porfirină absorbit la nivelul micrivililor celulelor absorbtive din intestinul subţire proximal.

Pe parcursul absorbţiei intestinale viteza acestui proces nu este uniformă, deosebim faza rapidă şi lentă a absorbţiei. Prima fază începe la cîteva secunde după ce ionii de fier au fost absorbiţi şi durează de la jumătate de oră pînă la o oră şi prin care se absoarb 2/3 din totalul de Fe portat. A doua fază este denumită faza latentă care durează 12-24 ore.

Metabolismul fierului este dominat de rolul său în sinteza hemoglobinei. Fierul plasmatic, legat de o proteină de transport, transferina, este furnizat celulelor care au capacitatea de a sintetiza hemoglobina (eritroblaştii). Fierul încorporat în hemoglobină este redat circulaţiei prin eritrocitele circulante. După aproximativ 120 zile eritrocitele sunt captate de macrofage, în special cele din splină, care eliberează fierul din hemoglobină şi îl depun sub formă de feritină sau hemosiderină, dar cea mai mare parte îl redau transferinei, finalizînd procesul. Zilnic sunt utilizate circa 30mg de fier pentru acest proces. O cantitate mică, suplimentară de fier, mai puţin de 2 mg părăsesc plasma zilnic pentru a intra în celulele parenchimatoase hepatice şi alte ţesuturi; aici fierul este depozitat sau utilizat pentru sinteza compuşilor hemici tisulari (mioglobina, citocromii).

**Etiologie**

Carenţele de Fe sunt de diversă genezǎ şi sunt determinate de particularităţile procesului de metabolizare a fierului. Malabsorbţia Fe are loc la scăderea suprafeţei de absorbţie (maladii inflamatorii cu atrofie parţială sau totală a mucoasei duodeno-jejunale: boala celiacă, boala Whipple, tuberculoza intestinală, amiloidoza, rezecţiile intestinale). Accelerarea tranzitului intestinal produce malabsorbţie prin scăderea timpului de contact a conţinutului duodeno-jejunal cu suprafaţa absorbtivă.

**Patogeneza**

Celule capabile să absoarbă fierul sunt enterocitele, iar mecanismul de reglare este dependent de cantitatea de fier prezentă în ele. Numărul de enterocite prevăzute cu receptori pentru absorbţia fierului este fix şi distribuit neregulat pe supafaţa vililor. Indiferent de geneza malabsorbţiei fierului, deficitul acestuia urmează 3 etape: deficitul prelatent, deficitul latent şi anemia feriprivă, iar manifestările clinice sunt datorate sideropeniei tisulare, care induce la rîndul său dereglări metabolice la nivel celular.

**Manifestările clinice** debutează nespecific, prin simptome generale, ca: moleşeală, iritabilitate, astenie, anorexie, palpitaţii. Apoi se instalează sindromul sideropenic, cu afectare multisistemică: modificări trofice ale pielii, manifestări musculare şi osteoarticulare, cardio-vasculare, neuro-psihice, deficit imunitar.

Clinica digestivă este caracterizată de: anorexie, pica clorotica, stomatită angulară, gastrita atrofică cu aclorhidrie, enteropatie exudativă.

**Diagnosticul**

*Hemoleucograma şi morfologia eritrocitelor* confirmă diagnosticul. Anemie (nivel diminuat al hemoglobinei, hematocritului, eritrocitelor) microcitară, hipocromă, anizocitoza, poichilocitoza.

*Fe seric* nivel redus < 14μmol/l; capacitatea feroliantă (generală şi latentă) a plasmei avansată; procentul de saturaţie a transferinei scăzut; *feritina serică* diminuată <12μg/l.

***Regimul igienodietetic*** este ineficient, deoarece absorbţia fierului din produsele vegetale este limitată, ea constituind în jur de 2,5 mg/zi.

**Tratamentul medicamentos** prevede administrarea preparatelor de fier.

*La şcolari şi adolescenţi*, binevenite, se consideră preparatele cu formulele de administrare *per os*, iar pentru *sugari şi antepreşcolari*, siropurile şi picăturile.

**Dozele fierului activ**

- *< 5 ani:* 4-6 mg/kgc/24ore, *per os*, 2-3 prize;
- *5-12 ani:* 75-100mg/24ore, *per os*, 2-3 prize;
- *12-18 ani:* 150-200mg/24ore, *per os*, 2-3 prize.

Se iniţiază cu doze egale cu ¼-½ din doza terapeutică, cu atingerea treptată a dozei terapeutice în decurs de 7-14 zile (ţinindu-se cont de toleranţa individuală a pacienţilor).

Preparatele de fier nu sunt administrate cu ceai, lapte deoarece scad absorbţia medicamentului, nu se recomandă administrarea concomitentă cu preparate de calciu, tetracicline, penicilaminâ.

Durata tratamentului este variabilă, în funcţie de gradul de anemie, din aceste considerente consultaţia hematologului este indespensabilă.

**Evoluţia şi pronosticul** sunt favorabile, în cazul administrării tratamentului antianemic corect şi tratamentul patologiei de bază, iar complicaţiile pot fi multisistemice.

## Malabsorbţia calciului

**Sursa şi necesităţile**

Sursa majoră de Ca o constituie produsele lactate (lapte 60-80%), iar biovalabilitatea Ca din produsele vegetale este redusă (cereale 5-12%). Depoul calcic la nou-născut constituie circa 30 g, iar necesităţile zilnice sunt:

- *0-6 luni* – 400 mg/zi
- *6-12 luni* – 600 mg/zi
- *peste un an* – 800 mg/zi
- *adolescenţii* – 1200 mg/zi

**Necesităţile de fosfor sunt** importante pentru creşterea osoasă şi a ţesuturilor moi ale copilului. Pentru asigurarea adecvată a acestor procese este necesar ca în os să există un raport Ca/P de 2,2 şi N (azot)/P egal cu 15. În prima jumătate a anului sugarii necesită 100-120mg/zi (în primele 2 luni – 120 mg/zi). După 6 luni aceste necesităţi vor alcătui 100 mg/zi. există uneele referiri precum că neccesarul de fosfor a rif identic cu cel al calciului (300-1200mg/zi).

**Absorbţia Ca**

După ionizara Ca în mediul acid gastric, forma ionizată $Ca^{2+}$ este rapid absorbabilă, în duoden şi în jejunul superior. În aceste segmente viteza de absorbţie este foarte mare şi este vitamin $D_3$-dependentă, avînd loc prin marginea în perie la nivelul glicocalixului sau prin spaţiul intercelular.

Trecerea Ca prin marginea în perie se face prin următaoerle mecanisme:

- *pincocitoză:* în vezicule transportătoare este inclus $Ca^{2+}$ intralumenal, care ulterior este eliberat în citoplasmă. Acest tip de absorbție se produce în special la nou-născuți;
- *absorbția prin canale conducătoare de ioni* – se pare că o celulă duodenală are aproximativ 900 de canale, prin care $Ca^{2+}$ poate fi vehiculat din lumen în enterocit;
- *prin difuziune facilitată* folosindu-se un gradient electrochimic favorabil, pentru transportul $Ca^{2+}$.

Absorbția Ca prin spațiul intracelular constituie transportul non-saturabil al Ca și are loc în special în ileon. Se produce la concentrații mari intraluminale de $Ca^{2+}$ și nu este reglată de vitamian $D_3$.

Absorbția $Ca^{2+}$, transportul în celulele absorbtive și livrarea sa în circulație sunt reglate de metabolitul activ la vitaminei D care este 1,25-dihidroxi vitamina $D_3$; (1,25-$(OH)_2$-$D_3$). Vitamina D în această formă stimulează:

- absorbția prin difuziune facilitată a Ca la nivelul complexului glicocalix-microvil pe care o crește cu 20-30% și apariția unor *situs*-uri imobile de fixare a $Ca^{2+}$.
- Stmulează sinteza proteinei transportoare Calbindin D.
- Stimulează activitatea pompei ATP-ază $Ca^{2+}/Mg^{2+}$. În deficiențele de vitamina D activitatea ATP-azei $Ca_2/Mg_2$ scade cu 60-66%.

**Etiologia** malabsorbției de Ca este determinată multifactorial.

*Factorul alimentar:* celuloza/hemiceluloza, aportul deficitar de Mg, acid oxalic și uronic, acizi grași cu lanț lung favorizează malabsorbția Ca.

*Factorul medicamentos:* medicația antisecretorie ($RH_2$ sau IPP) induce ionizarea deficientă și incompletă a Ca, colestiramina, antacidele, tetraciclina, fenitoina, glucocorticoizii.

*Patologii asociate:* gastrita atrofică, acidoza renală tubulară, sindromul nefrotic.

Absorbția Ca este influințată și de acizii grași cu lanț lung cu care formează săpunul de Ca. În steatoree se elimină sub formă de săpunuri 400-600 mg Ca pe zi în plus față de pierderile fiziologice aceasta se întîmplă atinci cînd scade concentrația de săruri biliare ca urmare a colestazei intra- și extrahepatice sau rezecții ileale cu malabsorbție secundară de acizi biliari și scăderea stocului acestora.

**Fiziopatogeneza**

Malabsorbția $Ca^{2+}$ prin dereglarea mecanismului de reglare se produce în toate condițiile patologice care duc la scăderea concentrație de 1,25 $(OH)$ $D_3$.

În insuficiența paratiroidiană sinteza 1,25 $(OH_2)$ $D_3$ din 25 $(OH)_2$ $D_3$ este mult diminuată și astfel scade absorbția $Ca^{2+}$. În hipertiroidism malabsorbția $Ca^{2+}$ se produce printr-un mecanism mai complicat. Hormonii tiroidieni în exces mobilizează Ca din oase rezultînd o inhibiție a secreției parathormonului și în consecință o scădere a sintezei 1,25 $(OH)_2$ $D_3$.

În insuficiența renală cronică se produce malabsorbția de $Ca^{2+}$ prin mecanisme multiple și insuficient înțelesc. Medicația și hidroclorotiazidă duce la o malabsorbție de Ca mediată de secăderea sintezei de 1,25 $(OH)_2$ $D_3$, care apare ca urmare stimulării reabsosrbției de Ca în nefronul distal cu inhibiția parathormonului.

Schimbul de calciu este dependent de concentrațiile potasiului și magneziului astfel încît reușita tratamentului hipocalcemiei este dată de echilibrarea tuturor celor trei electroliți.

Nivelul seric al formei ionice de calciu trebuie evaluată în corelație cu pH-ul și cantitatea de albumină. Alcaloza crește legarea calciului de albumină și scade fracțiunea ionică; dimpotrivă, acidoza produce creșterea nivelelor de calciu ionic. Calciul seric total este dependent și de concentrația albuminei serice. Calciul variază în aceeași direcție cu albumina (se ajustează calciul seric total cu 0,8mg/dl pentru fiecare 1g/dl de variație a albuminei). Deși calciul seric total variază în aceeași direcție cu albumina serică, fracțiunea ionică se află în relație de inversă proporționalitate cu aceasta: cu cît mai scăzute sunt nivelele serice de albumină, cu atît mai crescute sunt cele de calciu ionic. În prezența hipoalbuminemiei, deși calciul seric total poate fi scăzut, fracțiunea ionică poate fi normală.

**Manifestările clinice** debutează prin parestezii ale extremităților și feței, urmate de crampe musculare, spasm carpopedal, stridor, tetanie și convulsii. Pacienții cu hipocalcemie au reflexe exagerate. Cardiac, apare deprimarea contractilității și insuficiență cardiacă. La unii pacienti cu hipocalcemie de durată apare hipertensiunea intracraniană cu edem papilar, tulburari mentale precum depresia, psihoza, iritabilitatea sau pot aparea extrasistole sau alte tipuri de aritmii cardiace.

**Diagnosticul**

Nivelul seric al calciemiei este de 2,25-2,55 mmol/l cu o parte ionizată de 1,25 mmol/l.

Investigații suplimentare sunt necesare în funcție de patologia de bază, acestea includ: electroencefalograma, examenul ecografic al rinichilor.

*Electrocardiograma denotă* interval QT alungit, inversarea undei T, prezența blocurilor.

**Tratamentul** malabsorbției Ca prevede suplinirea deficitului instalat și tratamentul patologiei de bază.

*Hipocalcemia simptomatică*

- gluconat de calciu 10%, 90-180mg calciu, *i/v*, timp de 10 minute, ***apoi***
- 540-720mg calciu, în 500-1000ml soluție de dextroză 5%, la un ritm de 0,5-2,0mg/kg/oră (10-15mg/kg).

Se determină calcemia la fiecare 4-6 ore. Simultan se corectează dezechilibrele magneziului, potasiului și pH-ului.

**Pronosticul** este favorabil, luînd în considerație spectrul larg de produse medicamentoase componente de Ca, rar carența aportului de Ca realizează o hiperparatiroidie secundară cu tulburări de metabolism fosfocalcic ajungînd la o importantă osteoporoză și osteomalacie.

## Malabsorbția magneziului

**Sursa și necesitățile**

Sursele alimentare principale constituite produsele de origine animalieră (este constituentul tuturor celulelor de origine animală), iar în produsele vegetale Mg este constituentul clorofilei. Mg endogen provine din secreția biliară, pancreatică și gastrică și este în cantitate redusă (maximum 35 mg/zi).

*Necesitățile zilnice sunt:*

- *1-3 ani:* 80 mg/zi
- *4-8 ani:* 130 mg/zi
- *9-13 ani:* 240 mg/zi
- *14-18 ani:*
  - *fete* – 410 mg/zi
  - *baieti* – 360 mg/zi

**Metabolismul Mg**

Pentru a deveni absorbabil Mg are nevoie de secreția clorhidropeptică gastrică. Proteazele gastrice îl eliberează din proteine, iar pH-ul acid îl transformă în $Mg^{2+}$. Biovalabilitatea este maximă pentru $Mg^{2+}$ endogen și variază între 20-70% pentru $Mg^{2+}$ alimentar. Maldigestia $Mg^{2+}$ apare în hipo- și aclorhidrie de diferite etiologii. Precipitarea intraluminală a $Mg^{2+}$ apare în steatoreea de diferite cauze. Distribuția $Mg^{2+}$ în circulație se face la polul bazal. În plasmă circulă legat de proteine, iar după absorbției Mg intră în componența intracelulară fiind al doilea cation după potasiu.

**Absorbția** se face în mare parte în ileon, prin difuziune pasivă și difuziune facilitată prin transportori saturabili, iar difuziunea pasivă apare numai cînd se realizează concentrații intraluminale mari de magneziu.

**Etiologie**

Malabsorbția $Mg^{2+}$ poate fi congenitală și dobîndită. Malabsorbția congenitală este foarte rară și are drept cauză dificitul de transportor specific de $Mg^{2+}$ în enterocit. Malabsorbția dobîndită se întîlnește în scăderea suprafeței de absorbție: sindromul de intestin scurt, boala Crohn, boala celiacă etc.

Există hipomagnezemii produse de excreția urinară crescută de $Mg^{2+}$ prin diminuarea reabsorbției, așa cum se întîlnește în cetoacidoza diabetică, afecțiuni renale, administrarea de diuretice de ansă.

**Patogeneza.** Dereglarea absorbției intestinale de Mg, datorată scăderii suprafeței de absorbție induce apariția tabloului clinic al bolii.

**Manifestările clinice** debutează prin iritabilitate, anorexie, astenie, insomnie și spasme musculare, tulburari de memorie,

apatie, confuzii şi scaderea capacitatii de asimilare a cunostintelor. Ulterior apar dereglări cardio-vasculare, prin modificări de ritm cardiac. În cazul malabsorbţiei de durată, cu carenţă severă pacientul face convulsii, crize de tetanie, apatie generala, halucinaţii şi delir.

**Examenul fizic** evidenţiază manifestări datorate în special hipocalcemiei asociate. Semnele Trousseau şi Chvostek sunt pozitive, apar mişcări ale degetelor descrise ca tetanie atetoidă şi uneori convulsii. La percuţia musculară se pot declanşa fasciculaţii musculare.

**Diagnosticul.** ***Valoarea serică*** normală este de 1,3-2,2mEq/L. 1/3 din magneziul extracelular este legat de albumina serică. De aceea, concentraţia serică nu este un indicator fidel al depozitelor totale de magneziu. De obicei, hipocalcemia apare la nivelurile serice ale magneziului sub 0,5 mmol/l (1,2 mg/dl). Carenţa moderată de magneziu poate stimula eliberarea de parathormon (PTH), iar hipomagnezemia severă [niveluri sub 0,4 mmol/l (1 mg/dl)] blocheaza eliberarea de PTH.

Niveluri ale magneziului sub 0,7 mmol/l produc modificări electrocardiografice similare celor din hipokaliemie, însă, totodată, ele pot fi secundare deficitului intracelular de potasiu.

***Electrocardiograma*** denotă intervale QT şi PR prelungite; subdenivelare segmentului ST; undă T inversată;unde P aplatizate sau inversate, în precordiale; complex QRS lărgit; torsade de vîrfuri.

**Tratamentul medicamentos** depinde de severitatea dezechilibrului şi de starea clinică a pacientului.

*Hipomagneziemia simptomatică*

- 1-2g MgSO4, *i/v*, timp de 10 minute.

Administrarea de gluconat de calciu este de obicei, benefică deoarece cei mai mulţi pacienţi cu hipomagneziemie au şi hipocalcemie. Administrarea de magneziu se face cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală deoarece există risc crescut de inducere de hipermagneziemie ameninţătoare de viaţă

## Malabsorbţia congenitală de magneziu

**Definiţie**

***Malabsorbţia congenitală de magneziu*** este o afecţiune genetică caracterizată prin dereglarea absorbţiei magneziului.

**Etiologie.** Maladia este o aberaţie congenitală, transmisă autosomal recisiv. Gena resposabilă pentru defectul genetic este localizată pe cromosomul 9; sediul 9q 2-22.2.

**Patogeneza.** Aberaţia genetică dereglează cele două căi de transfer jejunal a ionilor de $Mg^{2+}$.

**Manifestările clinice** debutează prin convulsii tonico-clonice care evolutiv devin mai frecvente şi mai severe, asociate cu semne clinice de de tetanie, hipotonie, apoi areflexie.

**Diagnosticul.** ***Examenul coprologic*** denotă o pierdere excesivă a magneziului cu scaunul. ***Testele biochimice*** evidenţiază hipomagneziemie, hipocalciemie, hiperfosfatemie (secundară deficitului de magneziu).

***Electroencefalograma*** arată anomalii difuze.

**Tratamentul medicamentos** prevede administrarea clorurii de magneziu în asociere cu vitamina D şi medicaţie anticonvulsivantă.

**Clorură de magneziu**

- 0,4 mmol/kgc/zi, *i/v;*
- 1,5-2 mmoli/kgc/zi, per os;
- *tratamentul de întreţinere*: 25-150 mEq/zi.

Astfel de doze ameliorează starea de hipomagneziemie, ăe cînd dozele mai mari vor provoca diaree.

**Evoluţia. Complicaţii. Pronosticul.** În absenţa diagnosticului şi tratamentului adecvat, maladia are o evoluţie severă cu instalarea treptată a hipotoniei musculare.

## Malabsorbţia zincului

**Definiţie**

***Malabsorbţia zincului*** este o anomalie ereditară, autozomal recesivă, caracterizată prin tulburare metabolică a absorbţiei zincului.

*Sinonime: acrodermatita enteropatică.*

**Proveniența și necesarul**

70 % din Zn alimentar provine din produsele de origine animal: carnea macră, ficatul, ouăle, cerealele îmbogățite și fructele de mare (în special stridiile). Conținutul de zinc (mg/100 g), conform Asociației Internaționale de Zinc:

- Stridiile – 25
- Carnea roșie – 5,2
- Nuci – 3
- Carne de pasări – 1,5
- Ouă – 1,3
- Produse lactate – 1,2
- Cereale – 1
- Pîine – 1
- Pește – 0,8
- Zahărul – 0,6
- Legumele verzi– 0,4
- Cartofi – 0,3
- Fructe – 0,09

Conform recomandarilor DRI *(Dietary Reference Intakes)*, cantitatea recomandată de Zn și tolerabilitatea organismului față de limita superioară a acestui aport variază în funcție de vîrstă, gen și situații speciale. Necesarul zilnic de Zn, conform *Asociației Internaționale de Zinc* constituie pentru sugari 5 mg, iar pentru copii mai mari 10 mg.

**Etiologie**

Acrodermatita enteropatică poate fi congenitaza sau dobîndită.

*Factorul genetic.* Gena responsabilă pentru acrodermatita enteropatică este situată pe cromosomul 8q24.3, iar în 2002 a fost identificată gena SLC39A4, a moleculei ZIP4, transportătoare de Zn, situată pe același cromozom. 30 % de pacienți au cel puțin un frate cu patologie similară.

*Prematuritatea nou-născuților.* Acumularea și depozitarea esențială a Zn, în timpul sarcinei, are loc în trimestrul III (850 mcg/kgc/zi), prin urmare, nou-născuții prematuri, posedă un depozit nul sau insuficient de Zn, dar totodată și absorbția intestinală este diminuată.

**Fiziopatogeneza**

Absorbția $Zn^{2+}$ se produce în jejunul proximal prin difuziune pasivă și difuziune facilitată, stimulată de glucoză. Absorbția $Zn^{2+}$ inhibă absorbția $Na^{+}$ și $K^{+}$. După absorbție $Zn^{2+}$ este legat de proteinele intracelulare specializate pentru chelarea metalelor bivalente. Malabsorbția zincului diminuează activitatea funcțională a acestuia cu dezvoltarea clinicii caracteristice carenței de $Zn^{2+}$.

**Manifestări clinice** debutează neonatal la nou-născuții cu alimentație artificială, cu lapte de vacă, iar la copii aflați la alimentație naturală, afecțiunea debutează odată cu ablactarea.

*Triada clinică clasică* este diaree recurentă, dermatită și alopecie.

***Manifestările gastrointestinale*** sunt diaree recurentă, refractară la tratament, cu polifecalie, caracter steatoreic, fara repercursiuni severe asupra metabolismului hidro-electrolitic. Alte acuze sunt dureri abdominale, anorexie, retard ponderal.

***Manifestările dermatologice*** includ leziuni ale tegumentelor, mucoaselor, unghiilor, părului.

- *Cutanate* sunt reprezetate de macule și plăci inițial eritematoase uscate, ulterior eczematoase care evolueaza cu cruste, vezicule și bule, leziuni erozive si pustule; leziunile sunt distribuite periorificial si acral pe fata, scalp, mîini si picioare si zona anogenitala. Ulterior erupțiile se extind la nivelul extremităților cu localizare predominantă pe suprafețele de extensie, afectînd suprafețe mai mari torace, abdomen. Uneori se asociază suprainfectarea cu *Staphylococcus aureus* sau *Candida albicans*, uneori și *Pseudomonas aeruginosa* sau *Klebsiella* sp.
- *Mucoasele:* gingivită, stomatită, glosită, cheilită angular, conjunctivită, blefarită, keratopatie punctiformă, fotofobie.
- *Unghiile:* paronichia și distrofia unghiilor.
- *Scalpul:* alopecie în plăci sau totală ce include scalpul, sprîncenele, genele.

Manifestările clinice indirecte ale acrodermatitei enteropatice sunt iritabilitate, retard staturoponderal, fotofobie, întîrzierea pubertății, hipogonadism.

**Diagnosticul**

***Nivelul seric*** redus al Zn cu valori scăzute ale excreției urinare confirmă deficitul de Zn (vezi tabelul 1).

***Determinarea superoxid dismutazei*** cu valori de referință de *1200-1800 U/g Hb.*

***Examenul endoscopic*** vizualizează pierderea arhitectonicii vilozitare.

***Examenul histologic al mucoasei intestinale*** denotă creşterea infiltrării laminei propria; nucleii sunt lărgiţi cu o distribuţie crescută a cromatinei, iar ***biopsia pielii*** remarcă parakeratoză, diskeratoză focală, uneori acumulări de neutrofile în stratul cornos, edem intracelular si intercelular în partea superioară a epidermului, diminuarea stratului granulos; epidermul poate avea un aspect psoriaziform sau atrofic; ocazional sunt prezente pustule subcorneale.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu: dermatită atopică, deficitul de biotină, candidoza cutanată şi a mucoaselor, epidermoliza buloasă, dermatita seboreică, impetigo streptococic.

**Tratamentul medicamentos.** Zincul constituie tratamentul de bază, din 1973 cînd Maynahan a demonstrat că diminuarea Zn plasmatic este responsabilă de apariţia simptomatologiei şi tot el a propus tratamentul cu o sare de zinc (sulfat, gluconat).

- **Sulfat de zinc**
  - 100-150 mg pe zi, pînă la vindecarea leziunilor cutanate, după care se dă doza de întreţinere de 30-35 mg/zi.
- **Gluconat de zinc:** 400 mg pe zi.

**Pronosticul** este dependent de stabilirea diagnosticului precoce. Terapia cu Zn asigură o rată a supravieţuirii de 100 %, însă în lipsa administrării tratamentului poate surveni decesul copilului. Conform observaţiilor lui Tompkins şi Livingood (1969) s-au semnalat cazuri cu remisiuni spontane la adolescenţă.

**Tabelul 1.**

*Valori de referinţă a Zincului plasmatic şi urinar.*

| Zincul plasmatic | Zincul urinar |
|---|---|
| • < 4 luni: 65-137 μg/dL;<br>• 4-12 luni: 65-130 μg/dL;<br>• 1-5 ani: 65-118 μg/dL;<br>• 6-9 ani: 78-105 μg/dL;<br>• 10-13 ani<br>- *fete:* 78-118 μg/dL;<br>- *băieţi:* 78-98 μg/dL;<br>• 14-19 ani<br>- *fete:* 59-98 μg/dL;<br>- *băieţi:* 65-118 μg/dL. | • 150-1200 μg/24h; 100-900 μg/g creatinina. |
| *Factor de conversie: μg/dL x 0.153 = μmol/L; μmol/L x 6.54 = μg/dL*[4]. | |

## Maladia Menkes

**Definiţie**

***Maladia Menkes*** este o afecţiune ereditară, transmisă recesiv legată de cromosomul X, cu mutaţii ale genei ATP7A.

**Epidemiologie**

Incidenţa maladiei variază de la 1/50 000 la 1/250 000. Boala Menkes transmisă recesiv X-linked afectează de obicei băieţii, iar fetele sunt purtătoare.

**Etiologia** maladiei Menkes consistă într-un defect de transport intracelular al cuprului, determinat de diferite mutaţii ale genei ATP7A, localizată la nivelul cromozomului 13, genă care codifică proteina MNK.

**Patogeneza**

Mutaţia genei determină sinteza defectuasă a proteinei, cu dereglarea absorbţiei intestinale de cupru cît şi a furnizării de cupru către sistemul nervos central. Ulterior apar perturbări în sinteza unor enzime cuprudependente, explicînd tabloul clinic al bolii: hipotermie, depigmentări ale pielii şi pilozităţii, leziuni vasculare, păr răsucit, demineralizări osoase. Există o altă formă de boală, numită „sindromul de corn occipital", în care activitatea proteinei este parţial defectată,

manifestîndu-se printr-o formă clinică mai uşoară.

**Manifestările clinice** debutează prin afectarea neurologică progresivă: *forma clasică* apare în primii doi ani de viaţă, cu: hipotonie axială, spasticitate, hipotermie, convulsii parţiale şi generalizate, dificultăţi de alimentaţie, microcefalie.

Manifestările vasculare sunt caracterizate de vase sanguine sinuase şi elongate, cu lumen neregulat. De asemenea pot fi prezente anevrisme ce pot determina hemoragii cerebrale sau intestinale.

**Examenul fizic** evidenţiază păr rar, depigmentat, fragil, răsucit. Faţa are aspect bucălat datorită hipotoniei musculaturii faciale, micrognaţie, posibil boltă palatină ogivală, dentiţie întîrziată. Ptoză palpebrală, iris depigmentat, atenţie vizuală diminuată. Sistemul osteomuscular: diverse anomalii osoase, osteoporoză, fracturi patologice.

**Diagnosticul** presupune determinarea concentraţia serică de cupru (vezi tabelul 1) şi ceruloplasmină. În deficitul nutriţional cuprul seric, ceruloplasmina, cuprul urinar şi cel hepatic sunt scăzute, iar în boala Menkes cuprul seric, cel hepatic si ceruloplasmina sunt scazute, cu creşterea cuprului urinar.

**Tabelul 1.**

*Valori de referinţă a Cuprului plasmatic şi urinar*

| Cuprul seric (plasmatic) | Cuprul urinar |
|---|---|
| • < 4 luni: 8.9-46 µg/dL;<br>• 4-6 luni: 25-108 µg/dL;<br>• 7-12 luni: 51-133 µg/dL;<br>• 1-5 ani: 83-152 µg/dL;<br>• 6-9 ani: 83-133 µg/dL;<br>• 10-13 ani: 83-121 µg/dL;<br>• 14-19 ani: F: 70-159 µg/dL;<br>B: 64-114 µg/dL; | 2-80 µg/L;<br>10-60 µg/24h; <50 µg/gcreatinina. |
| ***Factor de conversie: µg/dL x 0.157 = µmol/L; µmol/L x 6.37= µg/dL*** | |

*Laboratory Corporation of America, 2010*

**Valoarea de referinţă** a ceruloplasminei este 20-60 mg/dL, cu factorul de conversie: mg/dL x 0.0746 = µmol/L.

*Examenul radiologic* se evidenţează osteoporoza oaselor lungi, prezenţa pintenilor metafizari şi numeroase oase vormiene în apropierea suturilor lambdoide.

**Diagnosticul prenatal** poate fi realizat prin: evidenţierea acumulării cuprului la nivelul vilozităţilor corionice sau a celulelor amniotice, diagnosticul citogenetic pentru stabilirea sexului, determinarea mutaţiei sau utilizarea polimorfismelor după studiul familial.

**Tratamentul medicamentos.** Administrarea de cupru-histidină sub formă injectabilă ajută la corecţia concentraţiei cuprului seric. Dacă este administrat înaintea apariţiei simptomatologiei neurologice prelungeşte supravieţuirea şi ameliorează tabloul clinic al bolii. Nu poate preveni apariţia hipotensiunii ortostatice, anevrismelor şi diareei cronice. Succesul terapici de substituţie cu cupru este variabilă, probabil în funcţie de tipul mutaţiei prezente.

**Evoluţia şi pronosticul.** Afectarea neurologică este progresivă, iar decesul survine de regulă în primii ani de viaţă.

# Boala celiacă

**Definiţie**

***Boala celiacă*** este o afecţiune a intestinului subţire (în special a jejunului) determinată de intoleranţa la gluten şi proteinele înrudite.

*Clasificarea bolii celiace în formă primară şi secundară, la fel şi noţiunea de sindrom celiac sunt neîntemeiate, deoarece boala celiacă este o maladie genetică.*

**Epidemiologie**

Boala celiacă a fost descrisă pentru prima dată de Samuel Gee, în 1888, iar la începutul anilor 1950, Dicke, Weijers şi Vou de Komer au sugerat rolul patogen al gliadinei, ca mai apoi, în 1957, leziunile intestinale să fie argumentate histologic, după efectuarea primei biopsii intestinale.

Incidenţa şi prevalenţa maladii datorită formei atipice este subestimată. Astfel, Richard Logan, 1991, pentru a reda ponderea reală a bolii celiace a publicat ideea *„Aisbergul bolii celiace"* (vezi figura 1), ce este constituit din 3 componente:

- *mărimea totală a aisbergului* – prevalenţa bolii celiace;
- *partea supraacvatică* – numărul cazurilor diagnosticate;
- *partea subacvatică* – numărul cazurilor nediagnosticate.

Actual, este sugerat că prevalenţa bolii celiace este similară la nivel mondial, doar raportul cazurilor diagnosticate şi nediagnosticate diferă. De exemplu, în SUA sunt mai puţine cazuri diagnosticate, comparativ cu Europa, unde acest raport variază de la 1/5 pînă la 1/13.




**fig. 1.** *Modelul „Aisbergului bolii celiace".*

**Tabelul 1.**

*Prevalența bolii celiace la nivel mondial.*

| ARIA GEOGRAFICĂ | PREVALENȚA ÎN DIAGNOSTIC | PRAVALENȚA ÎN SCREENING |
|---|---|---|
| ***Marea Britanie*** | 1:300 | 1:112 |
| ***Suedia*** | 1:330 | 1:190 |
| ***Irlanda*** | 1:475 | 1:300 |
| ***Norvegia*** | 1:675 | 1:250 |
| ***Italia*** | 1:1,000 | 1:118 |
| ***Finlanda*** | 1:1,000 | 1:130 |
| ***Germania*** | 1:2,300 | 1:500 |
| ***SUA*** | 1:10,000 | 1:133 |
| ***Danemarka*** | 1:10,000 | 1:500 |
| ***Brasilia*** | - | 1:400 |

*După: Fasano & Catassi, 2008.*

Distribuția de vîrstă a bolii celiace se evidențiază prin 2 picuri: la vîrsta de 9-24 luni și la 2-3 ani, iar la adulți este caracteristic pentru decada a patra sau a șasea de viață.

Boala celiacă constituie una dintre cele mai comune boli genetice induse la nivel global (vezi tabelul 1); însă rar întîlnită este la persoanele de origine: africană, chineză sau japoneză, cu un raport F/B de la 1,5/1 pînă la 3/1.

**Etiologia** bolii celiace este bazată pe teoria enzimatică, genetică, imunologică și virală, care susțin că atrofia totală sau subtotală a enterocitelor se datorează toxicității prolaminelor.

***Teoria enzimatică*** a fost una din primele teorii, care a încercat să elucideze geneza bolii celiace. Inițial, abordată ca o „teorie biochimică", sugera că boala celiacă este rezultatul interacțiunii proteinelor vegetale conținute în graminee (prolamina) cu o mucoasă intestinală enzimatic deficientă. Actual, teoria enzimatică explică boala celiacă drept o maladie determinată de insuficiența peptidelor de pe marginea în perie a enterocitelor, responsabile de scindarea prolaminelor și anume a peptidazei glutamilciclotransferazei. Efectul toxic al gliadinei fără îndoială este unul realizat prin mecanisme imunologice sensibilizate de o predispunere ereditară.

***Teoria genetică*** remarcă că, boala celiacă este patologie autosomal dominantă sau autosomal recesivă, legată de genotipul HLA-DQ2, în funcție de genotipurile HLA predispozante ale părinților. Peste 99% dintre persoanele care suferă de boală celiacă sunt pozitive pentru antigenul leucocitelor umane (HLA)-DQ2 sau DQ8 [*NASPGHN, 2008*].

Gena este situată pe brațul scurt al cromozomului al 6-lea și a fost etichetată ca: CELIAC 1, CELIAC 2 pe cromozomul 5q31-33, CELIAC 3 pe cromozomul 2q33 (care conține gene de reglementare a limfocitelor T CD28, CTLA4 și ICOS) și CELIAC 4 (myosin gena IXb, MYO9XB) de pe cromozomul 19p13.1.

Dintre cele 7 variante de HLA-DQ (DQ2 și-DQ4-DQ9): 90 – 95% conțin heterodimerul HLA-DQ2 codificat de alelele *DQA1*05* și *DQB1*02*, iar 5 – 10% HLA-DQ8 codificat de alelele *DQA1*03* și *DQB1*0302*. Însă, prezența alelelor nu este obligatorie pentru apariția bolii, riscul estimat este de numai 36-53%. *Rata agregării familiale este:*

- rudele de gradul I – 1/10;
- rudele de gradul II – 1/39;
- părinții simptomatici – 1/56;
- grupurile fără risc – 1/133.

Printre condițiile genetice, asociate cu incidența crescută a maladiei celiace sunt:

- deficitul de Ig A – 1,7-7,7%;
- sindromul Down – 5-12%;
- sindromul Turner – 4-8%;
- sindromul Williams – 8%,

iar prezența haplotipului HLA, clasa a II DQ2/DR3 *predispune la maladii autoimune* grave, ca:

- diabet zaharat tip I – 5-8%;
- tiroidita autoimună – 5-6%;
- ciroza biliară primitivă – 6-7%;
- poliartrita reumatoidă – 3%.

***Teoria imunologică*** apreciază boala celiacă drept o consecinţă a hipersensibilizări mucoasei intestinale, în special a jejunului şi duodenului, faţă de gluten, prin sinteza activă de anticorpi.

*Imunitatea umorală.* Răspunsul imun modificat favorizează prezenţa anticorpilor şi autoanticorpilor, dar şi de adenopatiile mezenterice şi periferice cu ganglioni mici, fibroşi, care sunt prezenţi în boala celiacă.

*Imunitatea celulară.* Limfocitele intraepiteliale (IEL) asigură realizarea răspunsului imunocelular şi sunt prezente în *lamina propria* a mucoasei intestinale. Principala populaţie celulară activată în prezenţa gliadinei este CD α/β 4+, ce determină eliberarea de citokine cu lezarea epitelială, ce induce atrofia totală/subtotală a mucoasei intestinale.

***Teoria virală*** este explicată de implicarea adenovirusilor în structura membranei enterocitelor cu sensibilizarea lor către gluten.

Toate teoriile menţionate, explică intoleranţa mucoasei intestinale faţă de gluten – proteina vegetală a grîului din familia prolaminelor, din care mai face parte şi secalina din secară, ordeina din orz şi avenina din ovăz.

**Patogeneza**

Lezarea enterocitară este rezultatul predispunerii genetice a mucoasei intestinale de-a răspunde, prin reacţii imunologice aberante, la acţiunea factorilor de mediu (prolaminele). În rezultatul digestiei intraluminale a glutenului, gliadina defundează în *lamina propria*, prin spaţiile intercelulare, unde este înglobată de macrofagele – „purtătoare" ale echipamentului antigenic HLA clasa II-a DQ2 sau DQ8. Complexul format se deplasează pe membrana externă a macrofagelor şi este prezentat ca antigenul limfocitelor T-helperi ce poartă pe suprafaţă receptori specializaţi (Receptor Tcell). T-helperii CD4+ activaţi secretă IL-2, interferon, şi TNF. IL-2 întreţine leziuni de tip ischemic-inflamator în corionul mucoasei intestinale, activează limfocitele B, care produc Ac antigliadinici de tipul Ig M, Ig G şi Ig A şi se cuplează cu complementul producînd lezarea enterocitară. Interferonul activînd direct pe suprafaţa limfocitelor B participă la producerea Ig G şi activează limfocitele CD8+ citotoxice, care lezează epiteliul vilozitar şi reduc capacitatea fermentativă şi de absorbţie a membranelor enterocitare. Ca consecinţă, alimentele sunt hidrolizate incomplet în lumenul intestinal acumulîndu-se produse, care în afara faptului că sunt toxice, servesc drept sursă pentru creşterea exuberantă a florei intestinale şi schimbă pH-ul bazic în unul acid. Astfel, o parte din lipidele nehidrolizate de enzimele enterocitare sunt hidrolizate de enzimele bacteriene din care rezultă hidroxiacizi graşi ce măresc presiunea osmotică intraluminală şi conduc la extravazarea lichidelor, electroliţilor şi proteinelor din patul vascular în lumenul intestinal, iar creşterea exuberantă a microflorei intestinale este cauza acumulărilor de gaze, cu dilatarea anselor atonice şi majorarea circumferinţei abdominale.

**Morfopatologie**

*Macroscopic,* leziunile mucoasei pot fi difuze şi în focar (cazuri mai des asociate dermatitei herpetiforme). Mucoasa este cu atrofie/subatrofie, are aspectul unei arhitecturi mozaice: mici depresiuni profunde mărginite cu proieminenţe ale stratului mucos în care se deschid de la 8 pînă la 40 de cripte ramificate şi hipertrofiate, reţeaua vasculară este dezorganizată în sectoare, iar vilozităţile intestinale fiind mult îngroşate pot „ascunde" atrofia mucoasei.

Extinderea longitudinală a modificărilor este în descreştere pe măsura înaintării spre ileon explicată de expunerea mucoasei distale a intestinului subţire la concentraţii progresiv scăzute de gluten (detoxicarea lui în regiunile superioare) şi peptidele derivate ale acestuia.

*Microscopic,* modificările patologice implică epiteliul vilozitar, glandular şi *lamina propria.*

*Epiteliul vilozitar* (de suprafaţă) este masiv infiltrat cu limfocite intraepiteliale, în special γ/β, pierzîndu-şi arhitectonica

vilozitară se transformă într-o suprafață absorbtivă plată ce-i reduce capacitățile de absorbție. Enterocitele columnare sunt înlocuite cu celule cuboidale/scuamoide care au citoplasmă vacuolizată, intens bazofilă și nuclei palizi, cu formă neregulată și polaritate pierdută („pseudostratificare"). Aceste celule devin neregulate, dezorientate față de membrana bazală. Mitocondriile la fel sunt vacuolizate, iar lizosomii hipertrofiați. *„Marginea în perie"* de la popul apical al enterocitelor este aplatisată sau chiar absentă, iar conținutul enzimelor este extrem de redus.

*Epiteliul glandular* are cripte alungite, cu aspect de hipertrofie glandulară și cu raportul vilozitate/criptă modificat. Criptele conțin puține celule Paneth care în urma dezorganizării arhitectonicii își pot descărca conținutul lor în lumenul intestinal, făcînd prin aceasta destul de dificilă aprecierea lor numerică. În epiteliul regenerativ este semnificativ majorat numărul de mitoze.

*Lamina propria* este din abundență infiltrată cu mastocite, plasmocite și limfocite, în special cu cele intraepiteliale. Joncțiunile intercelulare la fel sunt modificate și argumentează schimbările de permeabilitate.

La inițierea unui regim agliadinic, procesele de regenerare încep cu restabilirea epiteliului de suprafață. Chiar din primele zile se micșorează infiltrarea cu limfocite intraepiteliale, nucleii se dispun bazal, iar enterocitele își restabilesc înălțimea fiziologică. După 3-6 luni deja se evidențiază vilozități cu arhitectonică epitelială, se reduce infiltrarea laminei propria. Mai rapid se ameliorează leziunile distale decît cele proximale, dar totuși persistă o infiltrare intraepitelială cu limfocite. Recuperarea completă se estimează în 50% cazuri. La încălcarea regimului agliadinic primele schimbări se notează prin aplatizarea marginii în perie, lezarea criptelor glandulare și infiltrarea intraepitelială cu limfocite a laminei propria.

**Manifestările clinice**

Debutul bolii celiace este în funcție de forma clinică: tipică, atipică, silențioasă și latentă (vezi tabelul 2).

***Forma tipică*** debutează cu o durată de la 2 pînă la 4-8 săptămîni după introducerea produselor gluten și ca regulă se realizează în a doua jumătate a primului an de viață. Se manifestă prin:

- *diaree;*
- *abdomen mărit („aspect de păiangen" – burta mare și extremități subțiri);*
- *retard staturoponderal;*

la care se pot asocia vome (1/3 cazuri), dureri abdominale (vezi figura 2).

Diareea cu polifecalie se exteriorizează prin scaune repetate de la 1 la 10 ori în zi, dar de cele mai dese ori este moderată de 3-4 ori/zi; de consistență păstoasă, lipicioase (aderă de vas); de culoare galben deschis sau închis, acolice și lucioase datorită incluziunilor lipidice (steatoree), neprelucrate; cu miros fetid. Pofta de mîncare este schimbată, de la *anorexie*: înainte de puseele diareice, pînă la *bulemie („poftă de lup")*, mai mult sau mai puțin severă, care tinde să acopere deficitele unui organism în creștere.

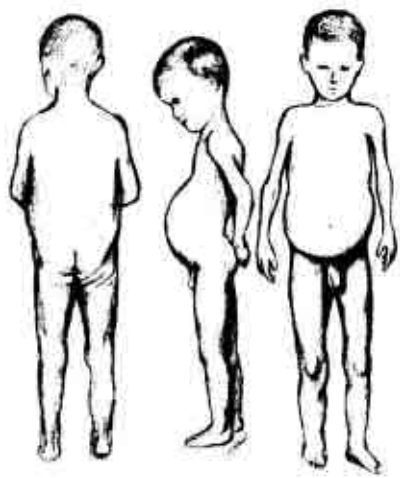


**fig.2.** *Aspectul copilului cu boală celiacă, forma tipică.*

Însă acest tablou actualmente este foarte rar, deoarece boala decurge mai frecvent atipic.

**Forma atipică** se întîlnește aproape la fiecare al 4-lea copil și debutează la vîrsta de 2-3 ani, după acțiunea factorilor ce facilitează realizarea predispunerilor genetice (infecții intercurente, stări stresante, încadrarea copilului în colective noi, schimbarea

regimului alimentar). La acești copii, simptomatologia digestivă ca regulă se amplasează pe al doilea plan.

***Manifestările hematologice*** se manifestă ca regulă prin anemie, episoade de epistaxis, echimoze, gingivoragii, uneori menoragii la adolescente.

***Manifestările osteomusculare*** se caracterizează prin demineralizarea osoasă, hipoplazie dentară, osteomalacie și osteoporoză, care generează fracturi patologice (vezi figura 3), uneori asociate cu un tonus muscular diminuat, ce limitează activitatea fizică a copilului.



**fig. 3.** *Dinții unui copil cu boala celiacă.*

***Manifestările mucocutanate*** (20%): tegumente uscate, palide, uneori hiperpigmentate, similar pelagrei, asociate cu hipercheratoză localizată preponderent în regiunea coatelor, genunchilor, articulațiilor degetelor de la mîini, uneori cu caracter folicular. Hipotrofia, redă tegumentelor, aspectul de „haustre cutanate", care se definesc prin turgor flasc, „atîrnarea" plicilor cutanate, în special în regiunea foselor inghinale și axilare. Deficitul de vitamina A se exteriorizează prin hiperkeratoză cutanată, iar cel al vitaminei K prin echimoze cutanate. Asocierea deficitului polivitaminic cu cel nutrițional este cauza fisurilor mucoase, în special din cavitatea bucală, care agravează și mai mult anorexia. La ½ din copii sunt prezente hiperemia mucoasei bucale (stomatită, stomatita angulară) și a limbii (glosită), iar în cazuri grave - procese erozive și chiar ulceroase. Comune se consideră ulcerațiile aftoase și gingivita (datorate în special carenței de Zn), dermatita herpetiformă demonstrată de erupții papulo-veziculoase foarte pruriginoase (vezi figura 4).

Mai pot apărea macule, urtici, cruste, descuamări. Adesea apar schimbări la nivelul unghiilor atît de la mîini cît și de la picioare, se modifică culoarea, devin atrofice, se defragmentează ușor, iar la 17-21% din copii se atestă „degete hipocratice".



**fig. 4.** *Dermatită herpetiformă.*

Schimbările cutanate din boala celiacă pot simula manifestările din psoriazis, neurodermită, dermatita seboreică, exemele atipice, dermatita herpetiformă.

***Manifestările nefrourinare*** pot fi menționate în formele răspîndite prin oxalurie.

***Manifestările neurologice*** se manifestă prin clinica encefalopatiei dismetabolice: labilitate emoțională, iritabilitate/depresie, negativism, apatie etc. Copiii sunt capricioși nu prezintă interes nici chiar pentru jucării. Deficitul de folați favorizează depunerea de calciu în creier, determinînd manifestări convulsive, iar carențele severe prelungite de tiamină, piridoxină și ciancobalamină, la adolescenți, induc neuropatii periferice, în deosebi, senzitive, parestezii, astenie, ataxie etc.

***Manifestările endocrine***: nanism izolat, uneori cu infantilism, titroidită autoimună se

manifestă la 8-20% din copiii cu atrofie vilozitară. În boala celiacă suferă şi funcţia suprarenalelor, insuficienţa cărora se poate manifesta prin hipotonie marcată, pigmentaţie caracteristică etc. Se sugerează prezenţa hiperaldosteronismului primar.

**Tabelul 2.**

*Formele clinice ale bolii celiace.*

| *CRITERII* | *FORMA CLINICĂ* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Tipică** | **Atipică** | **Silenţioasă** | **Latentă** |
| ***Manifestări digestive*** | +++ | +/– | – | – |
| ***Manifestări extradigestive*** | +/– | +++ | – | – |
| ***Markerii serologici*** | +++ | +++ | +++ | ++– |
| ***Lezarea mucoasei intestinale*** | +++/+ | +++/+ | +++/+ | – |
| ***Notă:*** **„ –" lipsa criteriilor clinice;<br>„+" criterii clinice discrete;<br>„++" criterii clinice moderate;<br>„+++" criterii clinice evidente.** | | | | |

**Forma silenţioasă** este caracterizată de lipsa manifestărilor clinice, în prezenţa lezării mucoasei intestinale şi este o formă clinică comună pentru circa 10-15% din rudele de gradul I al copiilor cu boală celiacă, reprezentînd interes pentru diagnostic, deoarece există riscul ca maladia să fie diagnosticată doar retrospectiv, după instalarea complicaţiilor maligne ale bolii.

**Forma latentă** evoluează fără manifestări clinice şi leziuni ale mucoasei intestinale, pozitive fiind doar testele serologice specifice bolii. Ulterior, aceşti copii dezvoltă atrofia intestinală, care se ameliorează odată cu respectarea dietei agluten.

Termenul de *formă „potenţială"* a fost introdus de Ferguson et al., 1993, pentru a descrie minuţios forma latentă a bolii celiace.

**Forma refractară** reprezintă persistenţa manifestărilor clinice, după un an de respectare a dietei fără gluten şi poate fi întîlnită în 10% cazuri. După populaţia de limfocite T implicate, forma refractară poate fi divizată în două tipuri.

- *Pacienţii tip I au o populaţie normală de limfocite T* de-a lungul mucoasei intestinale şi de obicei răspund pozitiv la tratamentul cu glucocorticosteroizi sau azatioprină, avînd un prognostic favorabil.
- *Pacienţii tip II au o populaţie anormală de limfocite T* şi răspund nefavorabil la tratamentul cu glucocorticosteroizi, avînd un risc crescut de a dezvolta limfom cu celule T.

**Examenul obiectiv**

Copiii sunt excitabili, capricioşi, activi, iar în formele cu malnutriţie severă devin apatici, trişti, morăcănoşi, prezintă retard fizic cu *status rahiticus*.

Pielea şi mucoasele sunt palide, uscate, la fel pot apărea pigmentaţii neomogene a pielii, coilonihie, stomatită angulară, glosită, gingivită, decolorarea şi fragilitatea părului etc., pentru unii copii sunt caracteristice manifestările dermatitei herpetiforme.

Ţesutul adipos este brusc micşorat, dispariţia lui din regiunea obrăjorilor, imprimă copiilor ce fac boală celiacă o „faţă de bătrînel". Ţesutul muscular este redus şi hipoton în cazurile avansate ajungînd să exprime un marasm. Aparatului osos este demineralizat, apar fracturi patologice, hipoplazia smalţului dentar etc.

La palpare pielea din această regiune este subţiată de parcă este „strîns îmbrăcată", iar peretele abdominal anterior fiind subţire şi atonic permite lesne palparea unor mase de „consistenţa aluatului" (ansele intestinale dilatate, umplute cu lichid şi gaze). Uneori cînd distensia abdomenului este importantă, boala celiacă manifestîndu-se prin formă constipată, face dificilă diferenţierea cu megacolonul primar.

**Sreeningul-ul** bolii celiace se efectuiază în baza programelor elaborate de multiple organisme internaţionale cum ar fi: *OMS, ESPHAGAN, NASPHAGAN*, sugerînd că pe parcursul ultimilor 40 ani, în Europa

incidența bolii celiace a crescut de la 0,8/100.000 la 9,4 /100.000, grație îmbunătățirii metodelor de diagnostic, *screenig*-ului grupurilor de risc și formarea diverselor managemente de conduită a pacienților cu boală celiacă.

***Indicații pentru screening-ul serologic al bolii celiace** [NASPGHAN, 2008]*

**Recomandate:**

- malabsorbție intestinală, fără precizare;
- anemie feriprivă, $B_{12}$ - deficitară;
- osteoporoză;
- intoleranța la lactoză;
- sindromul intestinului iritabil;
- simptome gastrointestinale neprecizate;
- artrite neprecizate;
- grupurile de risc cu manifestări evocatoare:
  - patologii autoimune (Diabet zaharat tip I, tiroidita);
  - sindromul Down, sindromul Turner, sindromul Williams;
  - deficit selectiv Ig A;
  - rudele de gradul I.
- citoliză hepatică neprecizată;
- ataxie, polineuropatie;
- dermatită herpetiformă.

**Nerecomandate:**

- populația generală;
- manifestări digestive acute.

**Diagnosticul** bolii celiace, conform recomandărilor *NASPGHAN, 2008*, este bazat pe:

- *datele anamnestice,*
- *prezența manifestărilor clinice,*
- *testele serologice,*
- *examenul endoscopic și histologic,*
- *răspunsul pozitiv la dieta fără gluten.*

Clinic, boala celiacă prezintă peste 200 de simptome, însă suspectăm boală celiacă, în cazul prezenței a *3 semne clinice esențiale* ***sau*** *2 semne clinice esențiale* asociate cu mai mult de *2 semne clinice suplimentare* (vezi tab. 3).

**Tabelul 3.**

*Manifestările clinice esențiale și suplimentare în boala celiacă.*

| SEMNE CLINICE ESENȚIALE | SEMNE CLINICE SUPLIMENTARE |
|---|---|
| • Scaun acolic, fetid, polifecalie, mai frecvent de 2 ori în zi;<br>• Abdomen mărit în volum;<br>• Retard staturoponderal;<br>• Schimbarea poftei de mîncare (scăderea sau lipsa poftei de mîncare, iar uneori poftă de lup);<br>• Dureri abdominale;<br>• Vărsături unice, rareori zilnice;<br>• Dureri în oase, carie dentară, fracturi osoase;<br>• Nervozitate, agresivitate;<br>• Somn neliniștit, insomnie, vorbire prin somn;<br>• Dermatită atopică;<br>• Dermatită hipertrofică. | • Stomatită recidivantă;<br>• Edeme hipoproteice;<br>• Prolaps rectal;<br>• Constipații rebele;<br>• Prurit al pielii, hiperkeratoză foliculară;<br>• Infecții respiratorii virale acute ( > 3 ori/an);<br>• Slăbiciuni musculare;<br>• Convulsii musculare repetate;<br>• Parestezii repetate;<br>• Epistaxis, metroragii juvenile, alte hemoragii;<br>• Dereglări ale ciclului menstrual;<br>• Micșorarea acuității vizuale în perioada de amurg a zilei;<br>• Prezența la rude a diabetului zaharat de tip I, a bolilor endocrine, maladiilor țesutului conjunctiv, tumorilor intestinale sau ale altor organe. |

***Testele serologice*** sunt utilizate în *screening*-ul persoanelor asimptomatice cu risc crescut de-a dezvolta boala celiacă și o metodă complementară biopsiei intestinale, în cazul stabilirii definitive a diagnosticului de boală celiacă.

***Anticorpii antigliadinici-AGA*** este primul test serologic imunoenzimatic pentru boala celiacă și pot fi de tipul IgA și IgG, însă *NASPGHAN, 2008* susține că anticorpii antigliadinici au sensibilitate și specificitate mai redusă decît EMA și AcTG, astfel nefiind

recomandaţi nici în diagnosticul bolii celiace, şi nici în evaluarea răspunsului la dieta fără gluten.

***Anticorpii antiendomisiali-EMA*** *de tipul* IgA constituie un marker precoce al bolii celiace „latente". Rezultat fals negativ apare în deficitul congenital sau dobîndit de IgA. După respectarea dietei agluten, normalizarea EMA este lentă timp de 6-12 luni.

***Anticorpii tisulari transglutaminazici de tipul IgA şi IgG.*** Transglutaminaza tisulara (tTG) a fost identificată în 1997, ca autoantigenul major în boala celiacă, fiind o enzimă calciu-dependentă, ce catalizează formarea legaturilor încrucişate dintre proteine.

Ultimul consens în boala celiacă, sub egida Federaţiei Internaţionale a Societăţilor de Gastroenterologie, Hepatologie şi Nutriţie Pediatrică, 2008 a arătat că anticorpii AcTTG-IgA sunt universal acceptaţi şi recomandaţi în screening-ul bolii celiace, dar în deficitul de IgA se recomandă testarea AcTTG-IgG.

**NB!** În deficitul de Ig A prezintă.

***Examenul endoscopic superior (jejunoscopia)*** arată o mucoasă palidă, cu atrofie parţială sau totală.

***Examenul histologic*** rămîne una din examinările cheie ale diagnosticului. Triada histologică este reprezentată de atrofia vilozitară subtotală/totală, hiperplazia criptală şi infiltratul inflamator cronic din lamina propria. Schimbările histologice din boala celiacă după A.Tursi, G.Brandimarte, (2003) sunt următoarele (vezi tabelul 4).

**Tabelul 4.**

*Schimbările histologice din boala celiacă după A.Tursi, G.Brandimarte, (2003).*

| Tipul | Mucoasa intestinală | IEL/100 EC | - Vilozităţile intestinale |
|---|---|---|---|
| ***Tipul 0*** | normală | < 40 | - diferită înălţime<br>- direcţionate variat |
| ***Tipul 1*** | leziune de tip „infiltrativ" | 40-60 - 168 | - arhitectură vilară normală |
| ***Tipul 2*** | model „hiperplastic" | > 40/100 | - arhitectură vilară normală<br>- hiperplazia criptelor |
| ***Tipul 3*** | leziune „distructivă" | > 40/100 | **atrofia vilară** |
| ***3a*** | | | – *moderată* |
| ***3b*** | | | – *marcată* |
| ***3c*** | | | – *totală* |
| ***Tipul 4*** | leziune ireversibilă, de cauză neprecizată | în limitele normei | - atrofie vilară totală<br>- cripte normale |

Modificările Marsh 1 sau Marsh 2 necesită a fi diferenţiate de: enteropatia alergică, intoleranţa la laptele de vacă sau alergie la soia, giardiază, enteropatie autoimună.

***Hemoleucograma*** prezintă schimbări în 2/3 de cazuri, mai frecvente fiind anemia fierodeficitară şi/sau rareori cea megaloblastică (pernicioasă). Anemia folideficitară este cazuistică (1-2%). În cazul adiţionării puseelor infecţioase apare leucocitoza, uneori hipereozinofilia.

***Examenul coprologic*** denotă lipide neutre (steatoree), cantităţi majorate de acizi graşi şi celuloză, floră iodofilă, uneori multe proteine (creatoree), resturi nedigerate, acizi graşi, saponine.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare în ser (*Giardia Lamblia, Toxocara, Ascaride, etc.*).

***Coprocultura*** pentru excluderea infecţiei intestinale.

***Examinarea florei intestinale*** arată lipsa bifido- şi lactobacteriilor cu creşterea exuberantă a florei condiţionat patogene, în special a formelor atipice de *E.colli*.

***Examenul sumar al urinei*** denotă uneori oxalaţi.

***Testele biochimice*** în aproape ½ din cazuri desemnează hipocalciemie, hipofosfatemie. Fosfataza alcalină poate fi în limitele fiziologice sau puţin majorată. Uneori hipoproteinemie cu hipoalbuminemie (50%), hipolipidemie, hipocolesterolemie (30%);

hipokaliemie, hipernatremie, clorhidrie, hiposideremie. Este necesară evaluarea glicemiei, transaminazelor, creatinemiei, ureei.

***Determinarea hormonilor de creştere*** (somatotropina, LH, FSH) şi ***hormoni tiroidieni*** (T3, T4, TSH).

***Examenul ecografic*** arată anse intestinale dilatate cu fenomen de pseudoascită.

***Examenul ecografic al rinichilor*** pentru decelarea schimbărilor nefrourinare.

***Radiografia radiocarpală*** arată vîrsta osoasă şi permite compararea acestea cu cea biologică.

***Osteodensitometria*** pentru aprecierea gradului demineralizării osoase şi pentru aprecierea de tratament şi monitorizare.

***Testul de provocare*** este indicat pentru verificarea diagnosticului, la copiii cu vîrste de peste 7 ani, cînd manifestările clinice sunt nespecifice, iar datele de laborator nu sunt concludente pentru stabilirea diagnosticului. Testul de provocare este contraindicat dacă diagnosticul de boala celiacă este confirmat histologic şi serologic.

Regimul agluten se lărgeşte pentru o perioadă de 14 zile, sub supravegherea medicului, în secţiile specializate, cu o ulterioară testare histologică şi serologică. Testul de provocare este suplimentat cu făină. Nu se recomandă de propus copilului pîine, prăjituri sau alte produse, pentru ca acesta să nu-şi facă iluzii.

Testul de provocare se consideră pozitiv dacă după 6 luni (sau mai devreme) de lărgire a dietei mucoasa jejunului se atrofiază, iar titrul anticorpilor specifici creşte.

***Examinările suplimentare*** includ echilibrul acido-bazic – în cazurile netratate se înregistrează acidoză metabolică cu scăderea bicarbonaţilor; factorii de coagulare; radiografia panoramică a abdomenului, radiografia cutiei toracice; testul cu sucroză, D-xiloză, glucoză pentru diferenţierea malabsorbţiei glucidelor; examinarea clorizilor şi ADN; osteodensitometria.

**Diagnosticul diferenţial**

*Afecţiunile intestinale caracterizate prin atrofie vilozitară:* intoleranţă la lactoză; intoleranţa la proteine; invaziile parazitare (lamblioza); limfomul intestinal.

*Afecţiunile intestinale ce determină malabsorbţie, dar cu leziuni intestinale specifice:* boala Wipple; boala Crohn; gastroenterita eozinofilică.

**Tratamentul**

În boala celiacă dieta fără gluten este temelia unui tratament eficient, care nu comportă nici un efect advers şi trebuie menţinut pentru toată viaţa. În continuare se prezintă unele recomandări elaborate de societăţile de cercetare în domeniul bolii celiace în ce priveşte alimentele care urmează a fi excluse şi cele care sunt permise (vezi tabelele 5, 6).

**Tabelul 5.**

*Produsele interzise şi permise copiilor cu boala celiacă.*

| INTERZIS | PERMIS |
|---|---|
| ***Cereale*** | |
| – Făină de grîu şi derivate<br>– Făină de secară şi derivate<br>– Terci din griş<br>– Fulgi de ovăz, grîu, orz şi derivatele lor<br>– Produse din porumb care conţin extract de secară<br>– *Müsli* | – Făină şi terci din porumb<br>– Amidon de cartofi şi porumb<br>– Fulgi de porumb, hastonaşe de porumb care nu conţin extract de malţ<br>– Orez şi derivatele sale inclusiv Hrişcă<br>– Soia şi făină de soia |
| ***Carne*** | |
| – Tocătură din carne de magazin sau de fabrică<br>– Salam fiert, afumat, semiafumat<br>– Cremvuşti, cîrnăciori, şuncă<br>– Semifabricate din carne<br>– Conserve din carne | – Carne proaspătă naturală (de vită, iepure, oaie, găină, curcă) preparată sub diferite forme<br>– Carne proaspătă în gel natural<br>– Conserve naturale din carne |

| | |
|---|---|
| – Carnea de porc<br>– Rinichi<br>– Pateuri şi galantine<br>– Cîrnaţi fierţi, uscaţi, cu usturoi<br>– Caltaboş alb sau negru | – Jambon alb<br>– Bacon<br>– Piept sărat afumat sau nu<br>– Marinade<br>– Limbă de porc, de vită<br>– Viscere (organe interne, măruntaie) |
| ***Lipide*** | |
| – Unt | – Ulei vegetal de floareasoarelui, porumb, soia, măslin<br>– Margarină vegetală<br>– Grăsime de oaie |
| ***Peşte şi produse de mare*** | |
| – Conserve de peşte în sos de tomate<br>– Moluşte<br>– Crustacee gătite<br>– Grăsime de peşte şi crustacee | – Peşte proaspăt, îngheţat, sărat sau afumat preparat sub diferite procedee culinare<br>– Peşte conservat natural în ulei<br>– Icre |
| ***Produse lactate şi ouă*** | |
| – Iaurt<br>– Brînze glazurate<br>– Maioneză<br>– Lapte, lapte praf, smîntînă datorită unei eventuale insuficienţe de lactoză în primele 6 luni după diagnostic | – Chefir<br>– Biolactate<br>– Brînză<br>– Caşcaval<br>– Albuş şi gălbenuş de ou fierte tare |
| ***Dulciuri*** | |
| – Caramele cu umplutură<br>– Ciocolate<br>– Ciupa-ciups<br>– Dulciuri orientale<br>– Îngheţată<br>– Pateuri în geleu sau în cutii pentru torte | – Zahăr din sfeclă, trestie, vanilat, jeleu, miere<br>– Confitur pur din fructe, din zahăr<br>– Cremă de castană pură<br>– Migdale<br>– Bomboane şi acadele fără umplutură<br>– Şerbeturi<br>– Creme glasate fără patiserie |
| ***Fructe legume*** | |
| – Legume verzi preparate sau conservate<br>– Supe în cutii sau pachete | – Toate fructele şi legumele fără restricţii<br>– Cartofi proaspeţi sau pregătiţi în vid, cartofi preparaţi comercial, cartofi sote, cartofi în aburi<br>– Legume uscate, proaspete, conservate sau naturale, făină din legume uscate<br>– Soia şi făină din soia<br>– Dulceaţă şi gem preparate în condiţii de casă<br>– Mazăre, fasole, varză-albă (în perioada acută este de preferat evitarca lor deoarece sunt greu digerabile, provoacă flatulenţă<br>– Nuci, nucuşoare, migdale uscate, în sirop, în conserve. |

| | |
|---|---|
| | – Extracte, siropuri şi esenţe de fructe |
| ***Băuturi*** | |
| – Pentru copii mici sucurile din *tetrapak*<br>– Cafea solubilă<br>– Bere<br>– Diverse asortimente | – Apă de robinet<br>– Toate apele îmbuteliate fără gaze<br>– Suc natural preparat în condiţii de casă<br>– Cacao, cafea naturală<br>– Jeleu, compot<br>– Ceai din fructe, ierburi |
| ***Condimente*** | |
| – Condimente multicomponente, care conţin secară şi /sau făină de grîu<br>– Ketchup, pastă de roşii | – Se permite şi chiar trebuiesc utilizate condimentele vegetale, în special cînd copilul nu are poftă de mîncare |
| ***Diverse*** | |
| – Colorantul annato E160b<br>– Coloranţii pentru caramelă E150a-E150d, maltolil E636, izomaltolul E953, malititul şi siropul de malitit E965, mono- şi digliceridele acizilor graşi E471 | – Ierburi fine<br>– Arome pure fără melanj<br>– Cuburi de bulion, muştar<br>– Drojdie chimică<br>– Infuzii de ceai |

**Tabelul 6.**

*Recomandări utile pentru copiii cu boala celiacă şi părinţii acestora.*

| |
|---|
| • Păstraţi toate produsele aglutene într-un dulap aparte. |
| • Copilul cu boală celiacă trebuie să-şi aibă căniţă, farfurie, linguriţe, furculiţe etc. personale, care se vor deosebi cert (şi de către copiii mici) prin culoare, desen, formă etc. Astfel, se exclude riscul unei diaree în cazul cînd a băut suc din ceaşca spălată insuficient, din care anterior membrii familiei au băut lapte. |
| • Dacă este posibil ar fi binevenită prepararea bucatelor la fel în cratiţe şi tigăi aparte, altfel la pregătirea bucatelor aglutene ele vor trebui de fiecare dată minuţios spălate. |
| • Trebuie să se ia aminte: în nici un caz, cînd se pregătesc bucatele celiacului, nu se folosesc utilajele de bucătărie, care nu demult au fost folosite pentru prepararea bucatelor obişnuite. De aceea este mai bine ca înaintea bucatelor obişnuite să se pregătească cele ale celiacului. |
| • Dacă copilul are şi alergie la lapte pentru margarina alactozată trebuie utilizat alt cuţit decît pentru untul obişnuit de care se folosesc ceilalţi membri ai familiei. |
| • Dacă în acelaşi timp pregătiţi pentru membrii familiei şi pentru copilul celiac, nu trebuie să uitaţi despre spălarea frecventă a mîinilor de fiecare dată după ce lucraţi cu produsele ce conţin gliadină. |
| • Dacă în acelaşi timp pregătiţi clătite, nu trebuie să uitaţi despre lopăţica de întors care la fel trebuie să fie utilizată separat. |
| • Nu se recomandă prepararea copturilor agliadine şi celor obişnuite în acelaşi timp, deoarece praful de făina poate nimeri în făina agliadină. |
| • Dacă în familie sunt copii cu diferite reacţii alergice, pentru a simplifica grijile, este utilă informarea copiilor despre produsele interzise şi despre prejudiciile acestora în caz de |

| |
|---|
| utilizare. Copiii foarte bine reţin aceasta. |
| • Copilul cu regim agluten nu este izolat. Întreaga familie, vecinii, prietenii trebuie informaţi cu principiile acestui regim. |
| • În timpul preparării bucatelor propuneţi copilului i o substituţie pe potrivă (spre exemplu: dacă pentru ceilalţi membri ai familiei pregătiţi tăiţei, celiacului oferiţii fidea agliadină). |
| • Copilul trebuie să conştientizeze restricţiile sale alimentare. Este bine cînd ei iau parte la prepararea bucatelor sale (prepararea terciului etc.). Astfel ei sunt pregătiţi ca ulterior să şi le prepare singur. |
| • E binevenit cînd copilul celiac este lăsat să-şi aleagă sine stătător meniul său, el trebuie doar orientat în preferinţele sale. |
| • Celiacilor nu le este recomandată nici măcar degustarea produselor interzise. Deoarece ulterior acestea pot deveni o ispită, în faţa căreia să nu poată rezista. |
| • Pentru a asigura respectarea regimului agluten al copilului este necesar de a discuta despre problemele celiacului cu educatorii, profesorii sau alt personal didactic. |
| • Dacă părinţilor nu le reuşeşte explicarea problemelor celiacului în familie, grădiniţă, la şcoală, această iniţiativă trebuie să fie preluată de medicul curant. |
| • Copilul cu boală celiacă trebuie antrenat să se descurce singur cu întrebările copiilor privitor la regimul şi maladia lui. Dorinţa de a mînca ceea ce mănîncă colegii lui poate fi foarte tentantă. Această ocazie nu trebuie ratată, înaintea plecării copilului la şcoală. |
| • Regimul alimentar agluten nu trebuie să împiedice participarea copilului în excursii, turnee etc. el doar trebuie învăţat să privească la regimul său alimentar altfel. |
| • Înainte de plecarea în oraş sau în ospeţie trebuie să se discute despre dieta copilului: despre ce ar putea mînca la concret şi ce îi este interzis. |
| • Dacă se preconizează o excursie pentru mai mult timp, trebuie să aveţi rezerve de ceva mai multe produse agliadine decît copilul ar folosi de obicei. |
| • În prezenţa celiacului nu trebuie expuse careva sugestii că bucatele agliadine nu ar fi gustoase. |

În funcţie de vîrstă, pentru copiii cu boală celiacă sunt indicate formulele fără gluten, la copii pînă la 1 an se recomandă ***„NAN fără lactoză"***, ***„NAN confort"***, iar la cei mai mari ***„Clinutren Junior"***.

Primele produse pentru diversificare sunt pireul de legume (cartofi, morcovi) şi terciurile (orez, hrişcă). Pireul trebuie să fie omogenizat bine, iar orezul şi hrişca să corespundă normelor sanitare (preferabil utilizat din pachete).

La vîrsta de 8-10 luni alimentele ce diversifică raţia alimentară devin esenţiale, dar laptele matern mai continuă să rămînă important pentru creşterea şi dezvoltarea sugarului şi constituie sursa principală de lichid. Către această perioadă se introduc fructele (mere în felii sau coapte, banane), carnea (de vită, găină, curcan, iepure), brînza de vaci (zilnic), gălbenuş de ou fiert tare (5-7min). La început fructele sunt rase, ulterior, însă, pentru a dezvolta la sugar o coordonare „mînă-gură" mai bună, către luna a 9-a se taie

în bucăţele mici. Merele se pot oferi şi coapte. Carnea la fel, iniţial trebuie să fie bine fiartă şi pasată (tocată), după care, se propune în bucăţele mici sau sub formă de şuviţe. La vîrsta de 11-12 luni pot fi introduse boabele fierte bine, celelalte legume şi fructe.

**Tratamentul medicamentos** în boala celiacă este de valoare secundară, pentru completarea deficienţelor metabolice instalate (vezi capitolul *„Malabsorbţia intestinală"*).

**Tratamentul proceselor de digestie** are în bază administrarea fermenţilor pancreatici încapsulaţi în minicomprimate, cu ambalaj ce nu conţine gluten dismulat. Unor astfel de cerinţe corespund fermenţii **Pangrol®, Mezim®forte10000,** care suplinesc optim insuficienţa pancreatică, minicomprimatele componente asigurînd preparatului omogenizare eficientă cu bolul alimentar. Dozarea preparatului este în funcţie de vîrsta copilului, caracterul alimentaţiei şi gradul de steatoree (vezi „Mucoviscidoza").

**Tratamentul poluării bacteriene**

**Stopdiar (Nifuroxazid)** este un antiseptic intestinal cu spectru larg, care se absoarbe foarte puţin din lumenul intestinal, are acţiune locală, inhibînd flora condiţionat patogenă.

**Stopdiar**

*Forma de livrare:*

- comprimate 100 mg N24;
- suspensie buvabilă 220 mg/5ml.

*Doza*

- 2-6 luni: 2,5 ml, *per os*, 2 prize;
- 6 luni – 6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 5 ml, *per os*, 4 prize ***sau***
- 200 mg (2 comprimate), *per os*, 4 prize.

*Durata terapiei:* 7 zile.

**Espumisan®** **(Simeticona)** este un polidimetilsiloxan, ce preîntâmpină formarea bulelor de gaz şi provoacă dispersarea celor deja formate în mucus şi conţinutul gastrointestinal. Gazele eliberate pot să se absoarbe în peretele intestinal, de asemenea să se elimine sub acţiunea peristaltismului intestinal. Acţiunea simeticonei are un caracter pur fizic, el nu participă în reacţii chimice şi este inert din punct de vedere farmacologic şi fiziologic.

**Espumisan®**

*Forma de livrare:*

- 40mg/ml emulsie orală;
- capsule moi (simeticonă 40 mg).

***Notă:*** 1 ml emulsie orală (25 picături) conţine 40 mg simecotină şi excipienţi.

*Doza:*

- *sugari:* 1 ml (25 picături), administrată cu biberonul sau cu linguriţa înainte sau după fiecare alăptare.
- *1-6 ani:* 1 ml (25 picături), în 3-5 prize.
- *6-14 ani:* 1-2 ml (25-50 picături) administrată în 3-5 prize zilnice.
- *adolescenţi:* 2 ml/zi (50 picături), în 3-5 prize, ***sau***
- *>6 ani:* 2 capsule (80 mg), *per os*, 3-4 prize.

**Tratamentul creşterii exuberante a microflorei condiţionat patogene**

*Bifi-form* posedă potenţial reglator în raport cu microbiocenoza intestinului subţire (*Bifidobacterium longum BB46*) şi colonului (*Enterococcus faecum SF68*), are capsulă acidorezistentă solubilă doar la un pH intestinal de 6,8. *Bifi-form* este adaptat şi bine tolerat de copiii de orice vîrstă, nu conţine gluten.

**Bifi-form**

*Forma de livrare:*

- capsule enterosolubile.

*Doza:*

- 1 an: 1/3 capsulă, *per os*, 2 prize.
- 1-2 ani: ½ capsulă, *per os*, 2 prize.
- 2-3 ani: 1 capsulă, *per os*, 2 prize.

**Tratamentul metabolismului proteic** prevede administrarea levocarnitinei, un aminoacid ce favorizează oxidarea acizilor graşi, metabolizarea aerobă a glucidelor şi creşte viteza procesului de fosforilare oxidativă.

**Inestom® (L – carnitin)**

*Forma de livrare:*

*Forma de livrare:*

- soluţie orală 1g/10ml N10;

– soluție injectabilă 1g/5ml N5.

*Doza:*

- < 2 ani: 150 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- 2-6 ani: 100 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 75 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize,

***sau***

- < 12 ani: 50-100 mg/kgc/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize;
- > 12 ani: 1-3 g/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize.

**Trimetabol®-ul** conține un complex de vitamine, care joacă un rol de coenzime în metabolismul proteic, glucidic și lipidic, ajută la fixarea principiilor imediate la nivelul celular.

**Trimetabol®**

*Forma de livrare:*

– pulbere și solvent pentru solutie orală.

*Doza:*

- <3 ani: 2,5 ml, *per os*, 3 prize.
- 3-6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize.
- >6 ani: 5-10 ml, *per os*, 3 prize.

În cazul malabsorbției intestinale secundare, ca consecință a lezării mucoasei intestinale este recomandat acidul folic.

**Folacin (Acid folic)**

*Forma de livrare:*

– comprimate 5 mg.

*Doza:*

- nou-născuți: 0,1 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- < 4 ani: 0,3 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- > 4 ani: 0,4 mg/zi, *per os*, 3 prize.

**Reechilibrarea hidroelectrolitică și nutrițională** necesită aport venos, prin soluții ce cresc volumul circulant al sîngelui și suplinesc echivalentul oncotic al plasmei. Unor astfel de condiții corespunde:

- *albumina 5, 10 %* (10 ml/kgc/zi);
- *plasma* 10 ml/kgc/zi.

**Infesol® 50, 100,** volumul administrat trebuie individualizat.

- 1,5-2,5 g aminoacizi/kgc/zi;
- doza maximă: 60 ml/kgc/zi.

În ***formele grave*** se administrează glucocorticosteroizi.

**Prednisolon**

*Forma de livrare:*

– comprimate 5 mg;
– soluție injectabilă 25, 30 mg/ml.

*Doza:*

- 1 – 2 mg/kg corp/zi, *per os*;
- doza maximă – 40-60 mg/zi.

*Schema de administrare:* doza zilnică se împarte în 3 prize:

– ora 7.00 - ½ din doza zilnică;
– ora 10.00 - ¼ din doza zilnică;
– ora 13.00 - ¼ din doza zilnică;
– scădere la 4-6 săptămîni;
– scăderea dozei se face treptat, cu cîte 2,5 mg la 5-7 zile, dar numai degrabă decît 3 zile.

**Evoluția** bolii celiace este dependentă de respectarea dietei fără gluten și de gradul de implicare a altor organe și sisteme. Boala celiacă este o maladie care evoluează prin perioade de exacerbări și remisiuni de diferită durată.

**Complicațiile** bolii celiace pot fi:

- *digestive*: intestinale, extraintestinale;
- *extradigestive:* retardul staturoponderal, manifestările cutaneomucoase, osteomusculare, neurologice, hematologice, endocrine, nefrourinare, dereglări electrolitice.

**Pronosticul** este favorabil. La respectarea dietei fără gluten, regresia semnelor clinice este evidentă după 2-3 zile, deficitul ponderal se restabilește în 6-12 luni, iar cel statural întîrzie cu 2-3 luni. Viteza de creștere poate depăși 1cm/lună.

Refacerea stării de sănătate se manifestă nu numai prin dispariția problemelor stresante, precum pierderea în greutate sau distensia abdominală, dar și printr-o restabilire generală a stării psihice și fizice, în special o îmbunătățire a abilității de concentrare și a tonusului muscular.

Persoanele ce nu respectă dieta fără gluten au un risc crescut de mortalitate, comparativ cu populația generală de cca de 6 ori.

Mortalitatea crește din contul afecțiunilor maligne ale intestinului, care apar în termen de cca 3 ani de la diagnosticare, în cazul neglijării dietei fără gluten.

# Enteropatia exudativă

**Definiţie**

***Enteropatia exudativă*** este pierderea excesivă a proteinelor plasmatice şi/sau limfatice în lumenul tractului gastrointestinal.

**Scurt istoric**

Termenul de enteropatie exudativă pentru prima dată a fost descris în 1959, de către Gordon, care a demonstrat că copiii cu hipoproteinemie idiopatică au o permeabilitate intestinală majorată, iar exudaţia proteică cauzată de malformaţiile vaselor limfatice intestinale a fost descrisă de Waldmann, în 1961 sub denumirea de *„un caz rar de enteropatie exudativă"*.

**Etiologie.** Enteropatia exudativă poate fi:

- *congenitală* (limfangiectazia intestinală),
- *dobîndită* (enteropatia exudativă secundară).

**Limfangiectazia intestinală** (boala Waldmann) constituie malformaţii (ectazii, dilatări) ale peretelui vaselor limfatice intestinale şi mezenterice, care topografic pot fi divizate în:

- *limfangiectazia intestinală tip I* – ectazii izolate;
- *limfangiectazia intestinală tip II:* ectazii generalizate, atît la nivelul submucoasei intestinale, cît şi la orice nivel al sistemului limfatic.

Limfangiectazia intestinală poate asocia sindroamele Turner, Noonan, Hennekam, von Recklinghausen, Klippel-Trenaunay.

**Enteropatia exudativă secundară** este determinată de majorarea permeabilităţii intestinale sau/şi lezării mucoasei intestinale prezentă în mai mult de 90 maladii:

- *Maladii de stomac* (gastrita hipertrofică Menetrie, polipoza gastrică, gastroenteropatia alergică).
- *Maladii intestinale* (boala celiacă, colita ulceroasă, maladia Crohn, diverticuloza intestinală, amiloidoza, boala Wipple, sindromul intestinului scurt, maladii vasculare cu implicarea vaselor intestinale, giardiaza, tuberculoza intestinală, polipozele colonului, limfoamele intestinale, limfogranulomatoza, sarcoidoza).
- *Pancreatice* (mucoviscidoza, sindromul Zollinger-Ellison, pancreatitele cronice).
- *Hepatice* (ciroza hepatică).
- *Unele maladii neoplastice* (neoplasm al esofagului, stomacului, intestinului, pancreasului, limfosarcoma generalizată).
- *Maladii imunodeficitare* (imunodeficienţele congenitale şi dobîndite).
- *Cardiace* (pericardita constrictivă, viciile tricuspidiene, insuficienţă cardiacă).
- *Nefrotice* (sindrom nefrotic).
- *Medicamentoase* (purgativele, salicilatele).
- *De iradiere* (enterite de iradiere).

**Patogeneza**

Procesul de extravazare a proteinelor din patul sangvin şi limfatic în lumenul digestiv are loc şi ca proces fiziologic. Albuminele plasmatice în cantităţi minime prin pinocitoză în regiunea chiliferelor centrale şi spaţiul extracelular al corionului vilozitar pătrund în spaţiul intra- şi extracelular al enterocitelor. Matricea spaţiului intercelular însă fiind alcătuită din fibre de colagen şi glicozaminoglicani cu sarcină electrică negativă, resping proteinele şi în special albuminele, nepermiţîndu-le extravazarea, menţinîndu-le în circulaţia sistemică. Zilnic, prin descuamarea epitelială, sucuri şi enzime digestive fiziologic în stomac sunt eliminate 26mg/kgc/proteine, iar în lumenul intestinal în jur de 90-150mg/kgc/proteine. Aceste pierderi proteice

zilnice, în special pentru organismul copilului, ar fi esențiale dacă majoritatea proteinelor excretate nu ar fi digerate în lumenul intestinal de către proteazele pancreatice și nu s-ar reutiliza sub formă de aminoacizi și peptide libere. Anume acest mecanism permite ca pierderile proteice zilnice să nu depășească 1g. În afară de exudarea proteinelor în lumenul intestinal zilnic prin descuamarea epiteliului se pierde fier, acid folic, calciu, fosfolipide și colesterol, iar prin transudare acizi grași liberi (în jur de 20g lipide). La fel ca și proteinele, lipidele excretate în lumenul intestinal la persoanele sănătoase se absorb aproape totalmente, pierderile astfel fiind foarte neesențiale. Vorbim de o enteropatie exudativă, atunci cînd exudarea proteinelor și lipidelor în lumenul intestinal depășește limita fiziologică, iar reutilizarea lor neadecvată face deficitul lor prea important pentru un organism în creștere. Așa dar, indiferent de mecanism sau cauză patogenia sindromului de exudație proteică este susținut de dezechilibrul raportului dintre excreția intraluminală de proteine și reabsorbția acestora.

Mecanismele principale de exudație proteică patologică se datorează presiunii majorate în limfaticele intestinale sau/și lezării mucoasei intestinale.

Majorarea presiunii în limfaticele intestinale caracterizează cazurile de limfangiectazie primară. Exudația proteică în acest caz este din contul proteinelor de origine limfatică și alți constituienți ai limfei ca lipide (chilomicroni) și limfocite. În cadrul acestor afecțiuni capilarele limfatice în special cele de la nivelul vilozităților fiind ectazate vor denuda, expunîndu-se ulterior acțiunii directe a sucurilor digestive. În perioada inițială se înregistrează o permeabilitate majorată doar pentru proteinele limfatice, iar după expunerea la acțiunea directă a sucurilor digestive limfaticele lezate devin sursă pentru scurgerea limfei. Limforagia intestinală în acest caz este dependentă de aria, diametrul, numărul vaselor limfatice afectate și de posibilitățile reabsorbtive ale mucoasei intestinale.

Un asemenea mecanism este comun și pentru maladiile extradigestive, care evoluează cu blocarea funcțională sau organică a vaselor limfatice intacte și/sau reîntoarcerii venoase dificile (maladiile cardiace, pulmonare, mediastinale). Hipertensia limfatică poate însoți și afecțiunile care decurg cu baraj intrahepatic pre- și postcapilar, drept exemplu, în acest caz pot servi cirozele hepatice.

În afecțiunile ce decurg cu schimbări inflamatorii sau cu ulcerații ale mucoasei intestinale pierderile proteice se instalează datorită creșterii permeabilității mucoasei intestinale pentru plasmă și/sau lichid interstițial. În asemenea cazuri este lezată bariera mucoasă prin distrugerea enterocitelor, în special a glicozaminoglicanilor, care nu vor mai asigura menținerea proteinelor în spațiul plasmatic și limfatic. În cazul unei exudații proteice intestinale, indiferent de masa lor moleculară, majoritatea proteinelor plasmatice sintetizate în ficat pe parcursul zilei (0,15-0,20g/kgc/zi) se pierd prin pasajul intestinal. Hipoalbuminemia sangvină este desemnată în sîngele periferic atunci cînd pierderile zilnice de proteine sunt duble celor fiziologice, ficatul nereușind să acopere astfel de cheltuieli, iar bio-feedbakul este impus de o prăbușire prea importantă a hipoproteinemiei periferice neputînd susține o sinteză proteică compensatorie. Dacă pînă nu demult se considera că pierderile proteice din enteropatia exudativă sunt neselective, actual se consideră că rata de scădere a fracțiilor proteice, nu este egală, adică hipoproteinemia are caracter predominant selectiv. Astfel, albuminele și imunoglobulinele G, proteine plasmatice ce au o semi-viață relativ mai lungă, au o rată proteică mai scăzută, iar transferina, fibrinogenul, ceruloplasmina, imunoglobulinele M, fiind proteine plasmatice cu o semi-viață foarte scurtă au indici prea puțini modificați sau chiar sunt prezente în limite fiziologice. În așa mod hipoproteinemia există în special de pe contul albuminelor, deficitul cărora este responsabil de edemele hipoproteice ce domină manifestările clinice. Hipoproteinemia își are repercusiuni și asupra stării de nutriție a copilului, care în cazul lipsei măsurilor de rigoare poate sfîrși prin falimentul creșterii.

Hipoimunoglobulinemia M, care are o rată periferică scăzută în majoritatea cazurilor de enteropatie exudativă, expune pacienții la un șir de stări infecțioase legate de deficit imun secundar.

Există însă un șir de situații precum maladia Crohn, enterocolita de iradiație, sindromul nefrotic, etc., în care la instalarea schimbărilor patologice participă ambele mecanisme, adică pierderea proteică are loc atît prin majorarea permeabilității epiteliului intestinal pentru proteinele din patul vascular, cît și pentru cele din vasele limfatice.

În cazul edemelor mucoasei intestinale, infiltratelor inflamatorii de la acest nivel, neoplasmelor sau defectelor ulceroase (gastrite hipertrofice, atrofie vilozitară, polipoză, tumori, boala Crohn, colita ulceroasă, etc.) în afară de limforagie prin distrugerea joncțiunilor de la polul bazal al enterocitelor unde funcționează pompele intestinale de Na, $H_2O$, glucoză, are loc și plasmoragie. O majorare a permeabilității intestinale pentru macromolecule poate avea loc și în cazul unei mucoase integre, dar cu schimbări macro- și microscopice (hipertrofia mucoasei gastrice, diverse procese patologice, ce duc la atrofia mucoasei intestinale).

Cu toate că factorii și mecanismele patogene ce stau la baza enteropatiei exudative sunt diverși în majoritatea cazurilor etiopatogenia exudației proteice intestinale este detrminată de participarea concomitentă a cîtorva factori, cu predominarea în diferite cazuri a unui sau altui mecanism.

**Morfopatologie**

*Macroscopic,* vasele limfatice subseroase și mezenteriale au aspect sinusoidal și pot fi dilatate sau aplastice. În stratul mucos corionul este edemat, iar chiliferii centrali pot deforma vilozitățile intestinale. Întreaga rețea limfatică are aspect de *„plasă impregnată cu perle"*, reprezentată de dilatări chistice ale vaselor limfatice sub forma nodulilor de culoare alb-sidefie. În cadrul limfangiectaziei generalizate aceleași schimbări ale limfaticelor sunt prezente în rețelele limfatice periaortale, abdominale, ale membrelor inferioare, ductului toracic, care poate fi hipoplastic sau chiar absent.

*Microscopic,* vasele limfatice subseroase sunt similare dilatărilor varicoase ale venelor și reprezintă un criteriu patognomonic pentru limfangiectazia intestinală primară (boala Waldmann).

*La microscopia electronică,* membrana bazală a celulelor endoteliului limfatic este îngroșată ca reacție a unei hipertensiuni limfatice, iar în lumenul vaselor limfatice pot fi vizualizați numeroși lipofagi și chilomicroni, dar și chilifere rupte.

**Manifestările clinice**

Debutul este neonatal, în cazul limfangiectaziei primare, iar în formele secundare este în copilărie sau adolescență. Manifestările clinice sunt dominate de *duetul clinic*: edeme hipoproteice și diaree.

- ***edemele hipoproteice***, constituie semnul principal al enteropatiei exudative. La palpare sunt calde, moi, formează pliuri și sunt asociate cu nuanța palidă a tegumentelor. Inițial sunt localizate, ulterior generalizate, pînă la anasarcă cu revărsate pleurale, peritoneale sau chiar pericardice. În caz de limfangiectazie tip II, edemele sunt masive, cu o durată de timp mai îndelungată, sunt asimetrice și se localizează preponderent pe membrele inferioare, în cazul predominării zonelor plantare sau palmare este suspectat sindromul Noonan sau Turner. Edemele neonatale sunt generalizate și se pot asocia sau nu cu întîrzierea creșterii.
- ***diareea,*** ca regulă, este moderată, cu caracter steatoreic și/sau creatoreic. Scaunul are miros fetid, este lucios cu aspect spumos.

În circa jumătate de cazuri se asociază durerile abdominale intermitente, cu diferită intensitate, însoțite de grețuri și vomă, meteorismul sau distensia abdominală.

**Examenul fizic**

Semnul Kaposi-Stemmer este un ***criteriu patognomonic*** pentru diagnosticul diferențial dintre edem și limfedem.

*Semnul Kaposi-Stemmer* a fost descris primar de Kaposi și ulterior de Stemmer, rezidînd:

- incapacitatea de a prinde sau a ridica un pliu de piele la baza degetului II, datorită edemului;

- deşi acest semn a fost descris pentru evaluarea edemului de la membrele inferioare, el poate fi utilizat, cu succes, în orice altă localizare a corpului.

**Diagnosticul**

***Examenul endoscopic (jejunoscopia)*** poate prezenta schimbări, de la o culoare roză sau roz-pală cu desen vascular accentuat şi edem, pînă la eroziuni punctiforme şi hiperplazie limfofoliculară. Uneori pot fi prezente focare de hiperpigmentaţie sau pete albe opace, iar lumenul intestinal poate conţine lichid grăsos. În gastrita hipertrofică examenul endoscopic pune în evidenţă la fundul stomacului pliuri îngroşate şi „suculente". În cazul maladiei Crohn mucoasa intestinală are aspect de „drum pavat", în colita ulceroasă se vizualizează defecte ulceroase ale mucoasei, în gastroenteropatia alergică mucoasa este edematiată, hiperemiată, poate prezenta hemoragii punctiforme.

***Examenul histologic*** este informativ, dacă materialul se prelevează sub control endoscopic la cîteva zile după un regim alimentar hiperlipidic. În cazul unei limfangiectazii intestinale primare în vilozităţile intestinale vasele limfatice sunt dilatate, după tipul varicelor venoase (semn patognomonic). La microscopia electronică, membrana bazală a celulelor endoteliului limfatic este îngroşată, în lumenul vaselor limfatice se vizualizează numeroşi lipofagi şi chilomicroni, iar subseroasa intestinală are vase limfatice rupte. Datorită localizării şi implicării predilective a straturilor profunde, punerea în evidenţă a anomaliilor intestinale nu întotdeauna reuşeşte.

Biopsia mai poate fi informativă în vederea stabilirii cauzei (boala Crohn, colita ulceroasă, gastrita hipertrofică, polipoza, gastroenteropatia alergică etc.), pentru care colectările materialului biopsic trebuie să includă intestinul subţire, gros, stomacul, iar uneori şi cavitatea bucală.

***Examenul ecografic*** pentru diagnosticul direct al maladiei nu este utilizat, însă poate determina ascită, încă în perioada intrauterină de dezvoltare, atunci cînd este vorba de formele congenitale ale limfangiectaziei intestinale, în special formele generalizate. Dar deseori se face pentru aprecierea tacticii de tratament şi pentru diferenţierea edemelor şi definitivarea cauzelor bolii.

***Echocardiografia*** pentru a exclude patologia cardiacă.

***Examenul radiologic cu bariu*** poate pune în evidenţă îngroşarea pliurilor intestinale fără dilatarea lumenului intestinal, diluarea substanţei baritate datorită limforagiei. Examenul radiologic, la fel, ca şi examenul endosco-pic poate oferi informaţii în vederea depistării maladiei de bază.

***Hemoleucograma*** nu este revelatoare pentru diagnosticul de enteropatie exsudativă, cu toate că deseori este prezentă o limfopenie relativă. Este posibilă o anemie hipocromă cu indici deficitari.

***Examenul coprologic*** remarcă o steatoree moderată, uneori intermitentă, care coboară coieficientul de absorbţie a grăsimilor aproximativ la 80% din totalul ingerat.

***Testele biochimice*** denotă hipoproteinemie cu hipoalbuminemie şi hipogamaglobulinemie, adesea mai mică de 40g/l - *marker biologic esenţial*. Albuminele în formula generală pot fi mai puţine decît 15g/l, iar IgG - sub 2g/l. Rata periferică a IgA şi IgM rămîne de obicei normală sau scade discret. Hipocalcemia este în funcţie de hipoalbuminemie. Hipocolesterolemia însoţeşte cazurile de steatoree importantă. Ureea, creatinina remarcă dereglarea funcţiilor renale.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare în ser (*Giardia Lamblia, Toxocara, Ascaride, etc.*).

***Echocardiografia cu dopller*** poate evidenţia modificările cardiovasculare.

**Examinări suplimentare**

***Paracenteza diagnostică*** se efectuează în cazul ascitei şi are ca scop determinarea caracterului revărsatului peritoneal, care în enteropatia exsudativă are aspect chilos.

***Limfografia*** este necesară în caz de suspectare a malformaţiilor sistemului limfatic şi pune în evidenţă ectaziile şi hipoplaziile limfaticelor mezenteriale şi/sau

retroperitoneale. Limfografia este informativă cînd se vizualizează refluxul direct al masei contrastante în ganglionii limfatici, lumenul intestinal, peritoneu etc. Se prezintă utilă evaluarea vaselor limfatice şi în alte regiuni ale organismului (membre, ductul toracic, pleură, aşa-numitele limfangiectazii osoase).

***Utilizarea albuminei marcate*** permite vizualiazarea în întregime a pasajului limfatic în toate vasele limfatice, indicînd regiunile potenţiale de scurgere a limfei. În pofida avantajului diagnostic al acestei metode, caracterul radioactiv al substanţei utilizate o limitează ca importanţă în pediatrie.

***Măsurarea clearance-ului $\alpha_1$-antitripsinei*** este o tehnică non-invazivă utilizată pe larg în pediatrie şi de fapt metoda de confirmare a diagnosticului. Se dozează anume $\alpha_1$-antitripsina, deoarece, spre deosebire de alte proteine plasmatice, aceasta nu este digerată şi nici absorbită în lumenul intestinal. Indicele variază mult de la un copil la altul, dar nu poate depăşi valoarea de 13 ml/zi.

**Dozarea $\alpha_1$-antitripsinei în fecale** se consideră o metodică mult mai simplă, care apreciază volumul zilnic al pierderilor intestinale de proteine. Valoarea fiziologică a acestui indice trebuie să constituie < 3,4mg/g mase fecale. La punerea în evidenţă a unei pierderi proteice prin tranzitul intestinal se va ţine cont că în cazul unui pH < 3 digestia este slabă, iar în prezenţa unui proces inflamator sinteza poate creşte.

### Diagnosticul diferenţial

Enteropatia exudativă necesită diferenţiere cu: sindromul nefrotic, ciroza hepatică.

*Sindromul nefrotic.* În enteropatia exudativă edemele pot fi asimetrice, pe cînd în sindromul nefrotic ele sunt simetrice. În enteropatia exudativă gama-globulinele au un declin semnificativ, în sindromul nefrotic sunt în limite fiziologice sau micşorate necesenţial. Sindromul nefrotic decurge fără limfopenie, cu VSH brusc accelerat, cu proteinurie importantă, cu hipercolesterolemie şi hiperlipidemie, fără steatoree. Spre deosebire de enteropatia exudativă, în sindromul nefrotic indicii de coagulare sunt majoraţi şi indicii activităţii fibrinolitice sunt micşoraţi.

*Ciroza hepatică* evoluează cu edeme simetrice, iar în sîngele periferic apare hipergamaglobulinemia, se micşorează factorii de coagulare, uneori cu activitate fibrinolitică majorată. Anemia este normocromă, iar limfocitele au o scădere inconstantă. În ciroza hepatică VSH-ul nu cunoaşte ascensiuni, pierderea proteică prin tranzitul intestinal, proteinuria şi steatoreea pot lipsi sau sunt neimportante.

### Tratamentul

***Regimul igieno-dietetic*** este strict limitat în trigliceride cu lanţ lung, care în caz de aport zilnic mai mic de 10g/zi, diminuează fluxul limfatic, evitînd hipertensia limfatică şi dilatarea chiliferilor cu denudarea şi ruperea lor. De preferat sunt produsele ce conţin trigliceride cu lanţ mediu, care nu iau parte la formarea chilomicronilor dar se includ în circulaţia limfatică prin căile portale. Acestor cerinţe corespund amestecurile *Nestlé*: *„NAN fără lactoză"*, *„NAN comfort"*, *„Alfare"*, *„Clinutren Junior"*.

Raţia zilnică necesită îmbogăţire cu vitamine liposolubile, ele necesită o majorare cu aproximativ 4g/kgc/zi. Chiar dacă toleranţa faţă de lipide pe parcurs se poate restabili, aceşti copii toată viaţa trebuie să respecte un regim alimentar limitat în lipide, în special trigliceride cu lanţ lung.

#### *Tratamentul medicamentos*

**Tratamentul hipoalbuminemiei** devine adesea necesar în cazurile de diaree profuză cu hipoalbuminemie marcată. În cazurile de limfangiectazie intestinală primară suplinirea deficitului albuminic prin aport intravernos este tranzitorie şi poate atenua evoluţia puseului acut. Deoarece schimbările de absorbţie intestinală sunt profund deteriorate, reechilibrarea hidroelectrolitică şi nutriţională necesită aport venos, prin soluţii ce cresc volumul circulant al sîngelui şi suplinesc echivalentul oncotic al plasmei. Unor astfel de condiţii corespunde:

- *albumina 5, 10, 20 %* (10 ml/kgc/zi);
- *plasma* 10 ml/kgc/zi;

- *Infesol 50, 100.*

**Infesol® 50, 100,** volumul administrat trebuie individualizat.
- 1,5-2,5 g aminoacizi/kgc/zi;
- doza maximă: 60 ml/kgc/zi.

**Tratamentul proceselor de digestie** are în bază administrarea fermenţilor pancreatici încapsulaţi în minicomprimate, cu ambalaj ce nu conţine gluten dismulat. Unor astfel de cerinţe corespund fermenţii **Pangrol®10000, 25000, Mezim®10000,** care suplinesc optim insuficienţa pancreatică, minicomprimatele componente asigurînd preparatului omogenizare eficientă cu bolul alimentar..

Dozarea preparatului este în funcţie de vîrsta copilului, caracterul alimentaţiei şi gradul de steatoree (vezi „Mucoviscidoza").

**Tratamentul poluării bacteriene**

**Stopdiar (Nifuroxazid)** este un antiseptic intestinal cu spectru larg, care se absoarbe foarte puţin din lumenul intestinal, are acţiune locală, inhibînd flora condiţionat patogenă.

**Stopdiar**

*Forma de livrare:*
- comprimate 100 mg N24;
- suspensie buvabilă 220 mg/5ml.

*Doza*
- 2-6 luni: 2,5 ml, *per os*, 2 prize;
- 6 luni - 6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 5 ml, *per os*, 4 prize ***sau***
- 200 mg (2 comprimate), *per os*, 4 prize.

*Durata terapiei:* 7 zile.

**Espumisan® (Simeticona)** este un polidimetilsiloxan, ce preîntâmpină formarea bulelor de gaz şi provoacă dispersarea celor deja formate în mucus şi conţinutul gastrointestinal. Gazele eliberate pot să se absoarbe în peretele intestinal, de asemenea să se elimine sub acţiunea peristaltismului intestinal. Acţiunea simeticonei are un caracter pur fizic, el nu participă în reacţii chimice şi este inert din punct de vedere farmacologic şi fiziologic.

**Espumisan®**

*Forma de livrare:*
- 40mg/ml emulsie orală;
- capsule moi (simeticonă 40 mg).

***Notă:*** 1 ml emulsie orală (25 picături) conţine 40 mg simecotină şi excipienţi.

*Doza:*
- *sugari:* 1 ml (25 picături), administrată cu biberonul sau cu linguriţa înainte sau după fiecare alăptare.
- *1-6 ani:* 1 ml (25 picături), în 3-5 prize.
- *6-14 ani:* 1-2 ml (25-50 picături) administrată în 3-5 prize zilnice.
- *adolescenţi:* 2 ml/zi (50 picături), în 3-5 prize, ***sau***
- *>6 ani:* 2 capsule (80 mg), *per os*, 3-4 prize.

**Tratamentul creşterii exuberante a microflorei condiţionat patogene**

*Bifi-form* posedă potenţial reglator în raport cu microbiocenoza intestinului subţire (*Bifidobacterium longum BB46*) şi colonului (*Enterococcus faecum SF68*), are capsulă acidorezistentă solubilă doar la un pH intestinal de 6,8. *Bifi-form* este adaptat şi bine tolerat de copiii de orice vîrstă, nu conţine gluten.

**Bifi-form**

*Forma de livrare:*
- capsule enterosolubile.

*Doza:*
- 1 an: 1/3 capsulă, *per os*, 2 prize.
- 1-2 ani: ½ capsulă, *per os*, 2 prize.
- 2-3 ani: 1 capsulă, *per os*, 2 prize.

**Tratamentul metabolismului proteic** prevede administrarea levocarnitinei, un aminoacid ce favorizează oxidarea acizilor graşi, metabolizarea aerobă a glucidelor şi creşte viteza procesului de fosforilare oxidativă.

**Inestom® (L - carnitin)**

*Forma de livrare:*
- soluţie orală 1g/10ml N10;
- soluţie injectabilă 1g/5ml N5.

*Doza:*
- < 2 ani: 150 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- 2-6 ani: 100 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 75 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize, ***sau***

- < 12 ani: 50-100 mg/kgc/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize;
- > 12 ani: 1-3 g/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize.

**Trimetabol®-ul** conține un complex de vitamine, care joacă un rol de coenzime în metabolismul proteic, glucidic și lipidic, ajută la fixarea principiilor imediate la nivelul celular.

**Trimetabol®**

*Forma de livrare:*

– pulbere și solvent pentru solutie orală.

*Doza:*

- <3 ani: 2,5 ml, *per os*, 3 prize.
- 3-6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize.
- >6 ani: 5-10 ml, *per os*, 3 prize.

În cazul malabsorbției intestinale secundare, ca consecință a lezării mucoasei intestinale este recomandat acidul folic.

**Folacin (Acid folic)**

*Forma de livrare:*

– comprimate 5 mg.

*Doza:*

- *copii < 1 an:* 15 mcg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- *1-10 ani:* inițial, 1 mg/zi, *per os*, 3 prize.

**Tratamentul deficiențelor instalate** prevede administrarea vitaminelor și microelemetelor (vezi capitolul *„Malabsorbția intestinală"*).

**Tratamentul chirurgical** se discută în formele severe, cînd regimul dietetic și tratamentul simptomatic nu reușesc să acopere necesitățile terapeutice. Acest procedeu este excepțional ca gest curativ și revine în special situațiilor, cînd ectaziile limfatice țin de un sector limitat, care în prealabil a fost bine pre-cizat prin tehnici imagistice. Dar de menționat că intervenția în aceste situații are gest paliativ prin anastomoza limfo-venoasă sau derivare peritoneovenoasă.

**Evoluția** maladiei este relativ benignă, dar cu perioade de recidivare la fiecare al treilea copil. Remisiile de diferită durată sunt întrerupte de pusee acute, iar exprimarea clinică a formelor minime pot sugera prezența maladiei doar retrospectiv, după un anamnestic minuțios. La respectarea unui regim alimentar sărac în grăsimi diareea se stopează, edemele cedează, iar proteinemia ascensionează. Rata periferică a albuminelor și IgG rareori revin la indicii fiziologici, ele se restabilesc după cîteva luni de la inițierea tratamentului.

**Complicațiile**

Enteropatia exudativă se poate complica cu diaree rebelă, retard ponderal, pînă la caşexie. În cazurile grave una din complicațiile majore este septicemia. Sunt referiri care susțin că după mulți ani de evoluție există riscul de apariție a limfosarcomului, ce sugerează supravegherea adecvată a fiecărui caz de enteropatie exudativă secundară.

**Pronosticul** formelor primare ale maladiei este nefavorabil și rezervat fiind însoțit în majoritatea cazurilor de sfîrșit letal. În cazul enteropatiei exudative secundare prognosticul este determinat de diagnosticul și tratamentul atît al maladiei de bază, cît și de exudația proteică propriu-zisă.

# Sindroamele asociate cu limfangiectazia intestinală

## Sindromul Turner

**Definiție**

***Sindromul Turner*** este o malformație genetică autosomal dominantă legată de lipsa sau existența incompletă a cromozomului sexual X.

**Scurt istoric**

În 1938, H.H. Turner a descris sindromul de disgenezie gonadică, caracterizat prin limfedem periferic la nou-născut, nanism, infantilism genital, amenoree primară, diverse malformații congenitale. Sindromul Turner este o formă de manifestare a hipogonadismului primar la

copiii de sex feminin, cu gonadele rudimentare situate în locul ovarelor. Apley şi Varney au stabilit nivelurile crescute de secreţie a gonadotropinelor, iar Polani et all. au estimat negativitatea de cromatină. Doar după 21 de ani de la descrierea sindromului, Ford demonstrează că purtatoarele prezintă o monosomie X, iar în 1943, G. Flavel descrie primele cazuri la băieţi, însă numărul cazurilor diagnosticate la fete este incomparabil mai mare.

**Epidemiologie**

Davenport, 2010, a raportat o incidenţă de 1 din 4000 nou-născuţi vii, de sex feminin, iar Postellon, 2011, a estimat 1 din 2000 nou-născuţi vii, de sex feminin. Incidenţa din totalul sarcinilor este considerabil mai mare, dar există o rată foarte mare de pierdere a produşilor de concepţie 45X0. Circa 2% din toţi zigoţii umani sunt 45X0, dar mai puţin de 1% din aceste sarcini ajung la termen, feţii cu mozaicism genetic supravieţuiesc mai frecvent. Datele epidemiologice fiind similare la nivel mondial.

**Etiopatogenia** rămîne neelucidată definitiv, rămînînd contraversată în special la factorii de risc ce-ar induce anomalia genetică.

Sindromul Turner apare doar la fete, încă de la concepţia fătului sau poate să apară după primele diviziuni celulare ale ovulului fecundat, ca urmare a absenţei unei perechi de gene de pe braţul scurt al cromozomului X. Lipsa genei secundare SHOX, localizată pe cromozomul X, induce simptome caracteristice, ca: statura mică. Peste 60% din pacientele cu cariotipul 45X nu prezintă cromozomul X patern, deci singurul cromozom funcţional îl moştenesc de la mamă.

Conform unui studiu suiedez, Hagman *et al.*, 2010, bazat pe analiza a 494 copii născuţi cu sindromul Turner, între 1973-2005, cercetătorii au estimat, că: mamele cu hipostatură şi vîrsta mai mare de 40 ani au constituit factori de risc primordiali. La fel s-au evidenţiat naşteri premature cu hipotrofia fătului, însă aceeaaşi ipoteză a fost evidenţiată şi anterior [Karlberg, 1991;. Rongen-Westerlaken, 1997;. Davenport, 2002;. Wisniewski,2007]. Este îmbucurător faptul, că acelaş studiu remarcă o scădere a incidenţei sindromului Turner în populaţia generală, graţie ameliorării diagnosticului prenatal, fără a fi remarcate date exacte. Raportul de vîrstă este elucidat de Wang, 2009, ce confirmă, că calitatea ovulelor diminuă odată cu vîrsta, din contul afectării funcţiei mitocondriale. Alt studiu denotă un risc de 1,7-3,8ori mai mare de-a avea o fiica cu sindrom Turner la gravidele multipare [Bernasconi, 1994], cu toate acestea, această constatare ar putea fi atribuită, la fel, vîrstei mai mari, decît la primipare.

În conformitate cu evidenţierea factorilor sugestivi de risc a fost raportat grupul de risc, pentru dezvoltarea sau prezenţa sindromului genetic, acesta include: vîrsta gravidelor >35 ani; copii, fără criterii clinice la naştere, dar din familii cu predispoziţie genetică; copii cu retard statural prepubertar şi la pubertate inclusiv, fetiţele cu amenoree primară.

**Manifestările clinice** sunt variabile în funcţie de vîrsta copilului.

***La naştere.*** 1/3 din cazuri pot fi diagnosticate prin: limfedem, retard staturoponderal, pterigium colli.

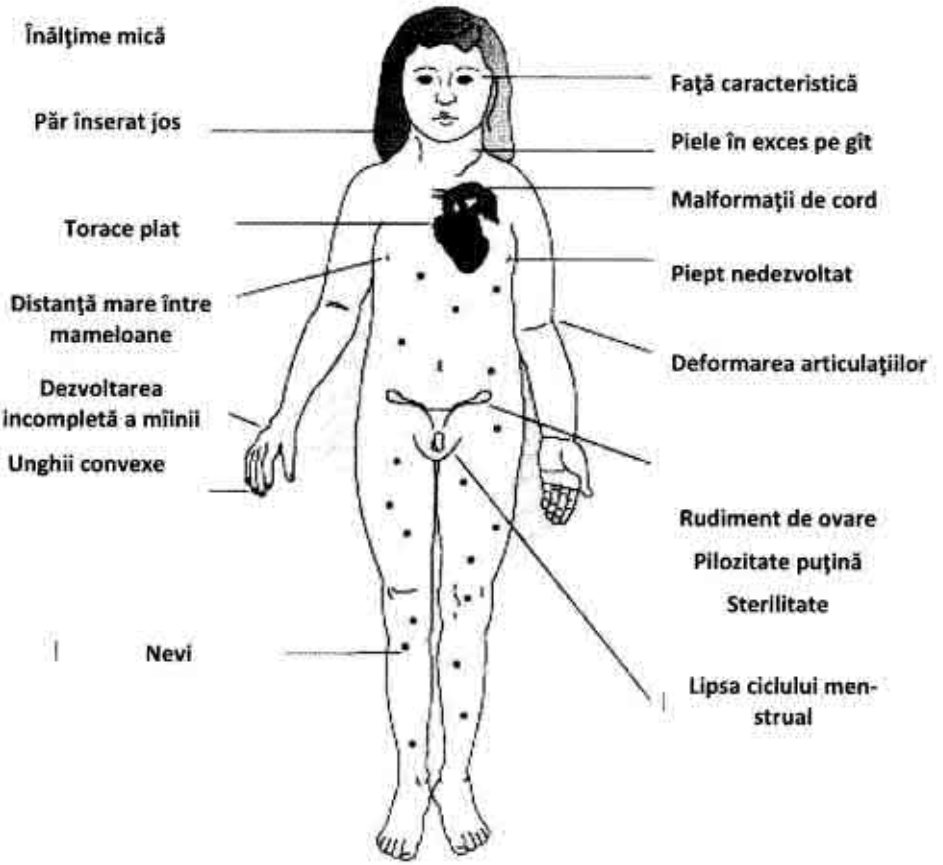



**fig. 1.** *Criteriile clinice ale sindromul Turner.*

**Tabelul 1.**

*Manifestările clinice în sindromul Turner.*

| MANIFESTĂRI DE BAZĂ | MANIFESTĂRI SUPLIMENTARE |
|---|---|
| • **limfedemul periferic la nou-născut,**<br>• **pterigium colli,**<br>• **torace larg în formă de scut cu mameloane îndepărtate nedezvoltate,**<br>• **hipopigmentaţie,**<br>• **stenoza istmului aortic,**<br>• **scurtarea metatarsianului şi metacarpianului IV,**<br>• **unghii hipoplazice,**<br>• **nevi pigmentari numeroşi.** | - faţă „de sfinx",<br>- ptoză palpebrală, epicantus,<br>- bază largită a nasului,<br>- gură „de crap", palatum ogivale,<br>- micrognaţie,<br>- dezvoltarea şi implantarea defectuoasă a dinţilor,<br>- gît scurt,<br>- inserţie posterioară joasă a părului,<br>- cutis laxa,<br>- malformaţii congenitale cardiovasculare şi uro-renale. |

***Prepubertar*** se apreciază întîrzieri majore de creştere, evidente după vîrsta de 2-3 ani.

***La pubertate,*** diagnosticul clinic este sugerat de ***triada:*** *hipostatură, facies caracteristic, amenoree primară* şi dezvoltare deficitară a caracterelor secundare: glande mamare puţin dezvoltate, pilozitate axilară şi pubiană redusă.

Dar, indiferent de vîrstă manifestările clinice pot fi departajate în manifestări clinice de bază şi suplimentare (vezi tabelul 1, figura ).

- ***inteligenţa*** este normală sau la limita inferioară a normalului, cu o scădere a percepţiei spaţiale şi a capacităţii de abstractizare. Însă, există o variantă a acestui sindrom, sindromul Turner X-Ring (cromozom X inelar) care este asociat cu retard mintal.
- ***statura mică*** (95%) evidenţiată la pubertate, cu o talie finală de circa 140cm.
- ***manifestările ginecologice*** (95%) reprezentate de gonade nedezvoltate, semne de insuficienţă ovariană, amenoree, sterilitate.
- ***malformaţii osoase:*** faţă triunghiulară, degete foarte scurte, incomplet dezvoltate, cubitus valgus, dislocaţie de şold, scolioză (10%).
- ***malformaţii dentare***: maxilar îngust, palat ogival, dentiţie întîrziată, dinţi supranumerari.
- ***malformaţii ale unghiilor:*** unghii scurte, hiperconvexe şi hipoplastice.
- ***malformaţii oculare:*** strabism, ptoză, ambliopie, cataractă, prezenţa plicii epicanteale, incapacitatea discernării culorilor roşu şi verde.
- ***malformaţii vasculare:*** coarctaţia de aortă, anomalii renale, inducînd hipertensiune arterială, hemoragii gastrointestinale, pacientele au un risc crescut de a dezvolta colită ulceroasă sau boala Crohn.
- ***malformaţii viscerale.***
- ***manifestările sistemului auditiv:*** otită medie, datorată drenajului anatomic deficitar al urechii medii; inserarea mai jos a urechilor, pierderea auzului, în rezultatul otosclerozei.
- ***manifestările sistemului endocrin*** (10-30%) hipotiroidism, diabet zaharat, obezitate.

Stigmele sindromului Turner pot fi divizate în funcţie de frecvenţa acestora:

***Caracteristici foarte frecvente > 50%:*** edem; unghii hipoplazice şi convexe; urechi jos inserate; maxilar îngust, palat ogival, erupţie dentară întîrziată, dinţi supranumerari, dinţi geminaţi; implantarea joasă a firelor de păr pe ceafă; torace larg în formă de scut cu mameloane îndepărtate nedezvoltate, cubitus valgus, metacarpianul IV scurt; tendinţă către obezitate; otite medii recurente; tibie arcuată.

***Caracteristici frecvente 5-50%:*** probleme auditive; nevi cutanaţi; malformaţii renale (anomalii de structură şi disfuncţia rinichilor sau a tractului urinar); malformaţii cardiovasculare (anomalii ale aortei); hipertensiune arterială; hipotiroidie; intoleranţă la glucoză; hiperlipidemie; epicantus; miopie; anomalii scheletale; diabet zaharat.

***Caracteristici ocazionale < 5%:*** scolioză, cifoză, lordoză; osteoporoză; gonadoblastom; cancer de colon; neuroblastom; BII; maladii ale ficatului.

**Diagnosticul** variază în funcţie de etapa de dezvoltare a copilului: prenatal şi postnatal.

**Diagnosticul prenatal** include:

- *examenul ecografic,*
- *triplu test:*
  - gonadotropina corionică umană,
  - estradiolul,
  - alfa-fetoproteina,
- *amniocenteza,*
- *biopsia vilozităţilor corionice.*

**Diagnosticul postnatal** este bazat pe criterii clinice şi paraclinice, ce variază în funcţie vîrsta copilului.

***Perioada neonatală*** pune în evidenţă, în majoritatea cazurilor, stigmele caracteristice pentru sindromul Turner, acestea fiind o indicaţie absolută pentru consultul medicului genetic. Însă, ţinem să menţionăm, că există cazuri cînd aceste criterii clinice sunt puţin

evidenţiate şi atunci aceşti copii rămîn nediagnosticaţi, ca la vîrsta prepubertară şi cea pubertară să se instaleze definitiv şi progresiv complicaţii ireversibile.

***Perioada prepubertară şi pubertară*** este perioada cînd stabilirea definitivă a diagnosticului de sindrom Turner nu poate fi omisă. Se impune obligatoriu consultul medicului genetician, pentru cercetarea medico-genetică minuţi-oasă şi determinarea gonadotropinelor (LH şi FSH), care:

- la copii mici de 4 ani sunt mărite,
- la 4-10 ani sunt în limitele normei,
- la copii mai mari de 10 ani ating niveluri caracteristice menopauzei.

**Cariotipul** este metoda decisivă, prenatală şi postnatală, în stabilirea diagnosticului definitiv de sindrom Turner.

***Indicaţiile prenatale***

- Gravidă cu vîrsta mai mare de 35 ani.
- Prezenţa anomaliilor cromozomiale în familie.
- Copil cu anomalie cromozomială de *novo* (cariotipul părinţilor este normal) în familie.
- Bolile recesive legate de cromozomul sexual X, pentru stabilirea sexului fătului, în cazul lipsei sau ineficacităţii altor metode.
- Prezenţa semnelor ecografice de alarmă sau triplu test pozitiv.

***Indicaţiile postnatale***

- Copii cu anomalii congenitale multiple, asociate cu tulburări de creştere pre- şi postnatală, întîrziere în dezvoltarea psihomotorie şi anamneza familială evidenţiază cazuri de avorturi spontane/nou-născuţi morţi/ nou-nascuţi vii malformaţi.
- Pacienţi cu retard mental de cauze nedeterminate şi/sau tulburari de comportament, asociate cu dismorfie facială sau anamneza familială pozitivă.

<u>*Cariotipul*</u> sindromului Turner este **45X/46XX.**

**Diagnosticul diferenţial** se face cu:

- disgenezia gonadică mixtă, în care pot fi prezente un testicul unilateral şi o bandă gonadică controlaterală;
- disgenezia gonadica pură, în care benzile gonadice bilaterale sunt asociate cu un cariotip normal 46XX sau 46XY, statura normală şi amenoree primară;
- sindromul Noonan, o tulburare autosomal dominanta a băieţilor si fetelor caracterizată prin gît palmat, statură scundă, boală cardiacă congenitală, cubitus valgus şi alte defecte congenitale, în ciuda cariotipului normal şi a gonadelor normale.

**Tratamentul** prevede administrarea: hormonilor de creştere, steroizilor anabolici pentru stimularea creşterii, terapie cu estrogeni, pentru stimularea dezvoltării caracterelor sexuale secundare, terapie cu hormoni tiroidieni în cazul asocierii cu hipotiroidie, antihipertensive, la persoanele cu malformaţii cardiace ce au dezvoltat hipertensiune arterială, însă tratament pentru vindecarea definitivă a sindromul Turner nu există.

**Somatotropina**

*Forma de livrare:*

- pulbere parenterală 4 U (1,3 mg) în flacoane cu solvent 1 ml în fiole;
- pulbere parenterală 4 U, 8 U, 12 U, 16 U în flacoane cu solvent 2 ml în fiole;
- pulbere parenterală 12 U, 24 U în flacoane cu solvent 2,25 ml în cartuşe;
- pulbere parenterală 1,33 mg în flacoan cu solvent 1 ml în fiole;
- seringi preumplute 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml şi 15 mg/1,5 ml.

*Doza:*

- 0,14 U/kg/zi (0,047 mg/kg/zi) <u>*sau:*</u>
- 4,3 U/m$^2$/zi (1,43 mg/m$^2$/zi).

*Supradozare:*

- ***acută:*** hipoglicemie urmată de hiperglicemie;
- ***cronică***: gigantism/acromegalie;
- terapie simptomatică, ajustarea dozei.

*Reacţii adverse:* hipotiroidism; erupţii cutanate, prurit; dureri în locul injectării; apariţia de anticorpi faţă de somatotropină cu

scăderea efectului ei; retenție de lichide; uneori hipertensiune intracraniană benignă.

*Contraindicații:* hipotiroidism; tumori maligne; hipersensibilitate la preparat; copii cu epifizele închise.

*Interacțiuni:* glucocorticosteroizii scad efectul somatotropinei; anabolizantele steroidiene, androgenii, estrogenii și hormonii tiroidieni grăbesc osificarea epifizelor.

*Precauții:* copii cu diabet zaharat sau măcar predispoziție către diabet.

**Levotiroxina**

*Forma de livrare:*

- comprimate 0,025 mg; 0,05 mg; 0,075 mg; 0,1 mg; 0,125 mg; 0,15 mg.

*Doza:*

✓ **0-3 luni**
- 10-15 mcg/kg/zi, *per os*;
- 5-7.5 mcg/kg/zi, *i/v, i/m.*

✓ **3-6 luni**
- 8-10 mcg/kg/zi, *per os*;
- 4-7.5 mcg/kg/zi, *i/v, i/m.*

✓ **6-12 luni**
- 6-8 mcg/kg/zi, *per os*;
- 3-6 mcg/kg/zi, *i/v, i/m.*

✓ **1-5 ani**
- 5-6 mcg/kg/zi, *per os*;
- 2.5-4.5 mcg/kg /zi, *i/v, i/m.*

✓ **6-12 ani**
- 4-5 mcg/kg/zi, *per os*;
- 2-3.75 mcg/kg/zi, *i/v, i/m.*

✓ **> 12 ani**
- 2-3 mcg/kg/zi, *per os*;
- 1-2.25 mcg/kg/zi, *i/v, i/m.*

*Administrare:* dimineața, *à jeune.*

*Supradozare:* pierderi ponderale, palpitații, iritabilitate; crampe abdominale, diaree; perspirație, tahicardie, hipertensiune arterială, aritmii cardiace; tremor, insomnie, intoleranță la căldură, febră; tulburări ale ciclului menstrual.

*Tratamentul* prevede administrarea Enterosgelului, vomă indusă sau lavaj gastric (exceptînd coma și convulsiile); beta-blocante; glicozide cardiace în insuficiența cardiacă congestivă; tratament antipiretic, antihipoglicemic, antihipovolemic; glucocorticosteroizi, pentru a stopa transformarea tiroxinei în triiodtironină; dializa este ineficientă deoarece preparatul este legat de proteine.

*Reacții adverse:* rareori tremor, tahicardie, sudorație; diaree, pierderi ponderale; insomnie, acutizarea epilepsiei; reacții alergice.

*Contraindicații:* hipertiroidism; hipersensibilitate la preparat; tratamentul substitutiv nu are contraindicații.

**Supravegherea** copiilor cu sindrom Turner presupune o echipă multidisciplinară: genetic, gastroenterolog, endocrinolog, nefrolog, cardiolog, psiholog (vezi tabelul 2).

- **Cardiolog**
  - odată cu stabilirea diagnosticului de sindrom Turner consultul la cardiolog este obligatoriu *(1 dată/an)*, pentru profilaxia complicațiilor ireversibile, ca: disecția aortei și evitarea mortalității precoce și nejustificate.
- **Nefrolog/Urolog**
  - 1/3 pacienți prezintă anomalii renale, ce necesită o supraveghere rațională, prin evaluarea anuală:
    - *sumarului urinei,*
    - *ureei și creatininei.*
  - pacientele cu rinichi în potcoavă au un risc crescut de-a dezvolta tumoarea Wilms, din acest motiv acești bolnavi necesită a fi examinați, prin:
    - *examen ecografic* la fiecare 4-6 luni, pînă la vîrsta de 8 ani, apoi la fiecare 6-12 luni.
- **Examenul audiologic,** se efectuează periodic, pentru a evita surditatea:
  - ***I vizită*** – la naștere;
  - ***II vizită*** – la 1 an;
  - ***III vizită*** – la 6-7 ani (înainte de-a merge la școală);
  - la necesitate mai frecvent (otită medie recurentă).
- **Psiholog**
  - evaluarea inteligenței, capacitatea de studiere, abilități motorii și integrarea socială ar trebui evaluate înainte de înscriere la grădiniță;
  - sindromul de hiperactivitate cu deficit de atenție este mai frecvent întîlnit la fetele cu sindrom Turner decît la fetele din populația generală;

- inteligența, de obicei, este în limitele normei, dar persoanele cu cromozomi inel pot avea inteligență diminuată;
- promovarea reintegrării sociale și planificarea familiei;
- suportul psihologic și social a copiilor acestora și familiilor acestora.

**NB!** Conform consensului susținut de *Institutul Național de Sănătate a Copilului și Dezvoltare Umană, 2006,* recomandările practice de monitorizare a sindromului Turner sunt:

**a. Recomandările prenatale**, *pentru a decide evoluția sarcinei:*

- Informarea prenatală a părinților referitor la clinica, evoluția și prognosticul sindromului Turner, în cazul stabilirii criteriilor paraclinice prenatale sugestive pentru sindromul Turner.
- Efectuarea *rezonanței magnetice, cu angiografie,* metodă ce depășește nivelul de informatizare a examenului ecografic, pentru evaluarea mai exactă a sitemului cardiovascular și determinarea eventualelor malformații congenitale de cord.

**b. Recomandări postnatale,** *pentru evitarea complicațiilor:*

- Promovarea creșterii staturale, cît mai precoce.
- Evaluare IQ, cît mai precoce posibil, pentru o pregătire mai eficientă pentru școlarizare.
- Monitorizarea continuă, pe parcursul întregii vieți a funcției glandei tiroide, hipertensiunei arteriale, diabetului zaharat, dislipidemiei.

**Tabelul 2.**

*Supravegherea, în funcție de anomaliile prezente.*

| EXAMINĂRI | STABILIREA DIAGNOSTICULUI | COPIL | ADOLESCENT | ADULT |
|---|---|---|---|---|
| ***Examen clinic complet* (greutatea, talia, TA, evaluarea scoliozei)** | + | + | Anual | Anual |
| ***Curba staturală, vîrsta osoasă*** | + | + | + | - |
| ***Curba ponderală*** | + | + | + | + |
| ***Evaluarea psihosocială*** | + | + | + | + |
| ***EchoCG*** | + | 1 dată la 3-5 ani | 1 dată la 3-5 ani | 1 dată la 3-5 ani |
| ***Examen ecografic renal*** | + | - | - | - |
| ***Funcția glandei tiroide*** | + | Anual | Anual | Anual |
| ***Audiograma*** | + | 1 dată la 3-5 ani | 1 dată la 3-5 ani | 1 dată la 3-5 ani |
| ***Bilanțul lipidic*** | + | 1 dată la 3-5 ani | 1 dată la 2 ani | 1 dată la 2 ani |
| ***Bilanțul glucidic*** | + | 1 dată la 3-5 ani | 1 dată la 2 ani | 1 dată la 2 ani |
| ***Ovarele*** | + | - | + | + |
| ***Ficatul*** | + | 1 dată la 3-5 ani | 1 dată la 2 ani | 1 dată la 2 ani |
| ***Osteodensitometria*** | + | | + | 1 dată la 3-5 ani |

***După:*** Cabrol S. Syndrome de Turner. Encyclopédie Orphanet. Février 2007

# Sindromul Noonan

**Definiţie**

***Sindromul Noonan*** constituie o malformaţie genetică autosomal dominantă, determinată de mutaţia genelor PTPN11, SOS1, PTPN11, RAF1 şi KRAS.

**Scurt istoric**

Deşi, elementele fenotipului au fost menţionate încă la începutul secolului XIX, afecţiunea a fost descrisă, în 1963, de către Noonan şi Ehmke, la o serie de pacienţi cu aspect specific al feţei şi prezenţa malformaţiilor congenitale multiple. Anterior, aceşti pacienţi erau departajaţi ca o formă particulară a sindromului Turner, luînd în consideraţie numeroasele manifestări clinice identice. Identificarea cariotipului normal la pacienţii cu sindrom Noonan a fost o inovaţie, ce-a permis să se facă distincţia majoră între sindromul Turner şi sindromul Noonan.

**Epidemiologie**

Ponderea sindromului Noonan se estimează 1 caz la 1000-2500 persoane, deşi aspectul clinic discret pare să apară la 1 din 100 persoane. Discrepanţă de rasă şi etnie nu există, iar raportul băieţi/fete este 1/1. Afecţiunea este prezentă de la naştere, însă sugarii cu sindrom Noonan sunt dificil de recunoscut după aspectul facial, fenotipul atingînd cote maxime în copilaria precoce, dar odată cu creşterea copilului, manifestările din nou devin subtile, pentru evidenţierea afecţiunii şi doar examenul minu-ţios al părinţilor copilului afectat poate, de fapt, indica criterii clinice sugestive pentru sindromul Noonan.

**Etiopatogeneza**

Cromozomii afectaţi în sindromul Noonan sunt 12q24.1/12p12.1/2p22-p21 şi sunt descrise 4 mutaţii ale genelor: 50% PTPN11, are rol în dezvoltarea MCC; 10% SOS1, asociate cu evoluţie şi prognostic mai favorabil, comparativ cu PTPN11; 3-17% RAF1; 1% KRAS, iar în 99% cazuri are loc o mutaţie *de novo*. Sindromul Leopard este maladia genetică cel mai frecvent asociată cu sindromul Noonan.

**Manifestările clinice**

Exprimarea fenotipică şi severitatea sindromului Noonan variază foarte mult de la o fa-milie la alta, şi chiar de la un individ la altul. Numit frecvent ca *„o condiţie ascunsă"*, persoana afectată nu prezintă semne evidente sindromului, însă gradul de afectare este complex.

***Manifestările digestive*** sunt reprezentate de diaree, vărsături repetate, edem, inapetenţă.

***Manifestările cardiovasculare.*** În 50-80% constituie MCC, dintre care în 50% se denotă stenoza valvei pulmonare asociată cu o cardiomiopatie a ventricolului stîng. Alte malformaţii sunt defectul interatrial, defectul interventricular, tetralogia Fallot.

***Manifestările dermatologice*** sunt caracterizate de piele aspră, pigmentată anormal numită *„cafe au lait"*, nevi multipli, puternic pigmentaţi, păr buclat, rar şi fragil.

***Manifestările oculare:*** strabism, nistagmus (mişcări laterale fine ale ochilor cu dificultăţi la fixarea privirii).

***Manifestările ORL***: circa 1/3 din cazuri asociază scăderea auzului, cel mai frecvent datorită otitelor repetate.

***Manifestările hemoragice.*** Maladia Willebrand, trombocitopenie, manifestate prin hemoragii sau echimoze la traumatisme minime; insuficienţa parţială a factorului VIII, XI, XII. 1% din copiii cu sindrom Noonan au predispoziţie la leucemie mielomonocitară.

***Manifestările genito-urinare*** în 10% cazuri se asociază anomaliile renale, iar în 70% cazuri criptorhidie bilaterală.

***Dezvoltarea psihomotorie.*** IQ variază între 48-130, cu o medie de 86,1 fiind astfel circa cu 1DS mai jos decît printre populaţia generală. 25% dintre pacienţii cu sindrom Noonan au retard mental, însă rar manifestat prin dificienţă intelectuală severă; 13% prezintă convulsii; hipotonus.

Motivele variabilităţii manifestărilor sindromului Noonan sunt necunoscute. Studii recente sugerează o frecvenţă mai mare a stenozei valvei pulmonare la pacienţii cu mutaţie a genei PTPN11, pe cînd ceilalţi pacienţi prezentă cardiomiopatie hipertrofică. Manifestările dermatologice şi surditatea sunt

asociate în mai mult de 95% cazuri, cu nişte mutaţii particulare a genei PTPN11.

**Examenul fizic.** *Nou-născutul* se remarcă prin talie şi greutate în limitele normei, *la sugar* se instalează deja retardul ponderal, datorat dificultăţilor de alimentare, iar *la pubertate şi adult*, talia şi greutate sunt în limitele normei sau la limitele inferoare ale normei (vezi fig. 2).



*fig. 2. Fetiţă cu sindromul Noonan, la diferite vîrste.*

***Aspectul facial*** este unic de felul său, astfel francezii susţin că aceşti pacienţi au *„un aer de familie"*. Particularităţile faciale sunt mai mult sau mai puţin vizibile, modificîndu-se odată cu vîrsta, nu sunt marcate la naştere, devin mai pronunţate în copilărie şi pot să dispară la vîrsta de adult. *Iniţial:* frunte înaltă, hipertelorism, ptoză palpebrală, urechi situate jos, gît scurt, cu exces de piele, iar *ulterior*: faţa devine triunghiulară, cu trăsături uşor grosiere.

***Manifestările oculare*** sunt variabile şi multiple: hipertelorism (95%); ochi mongoloizi (83%); micrognatie (69%); ptoză (66%); urechi jos înserate (62%); erori de refracţie (61%); epicantus (51%); strabism (48%); ambliopia (33%); cheratoconus.

***Toracele*** este caracterizat prin *pectus carinatum* (sternul este proeminent în partea de sus) şi *pectus excavatum* (adîncit în partea de jos), asociat cu scolioză.

***Ficatul,*** în 25% este prezentă hepatosplenomegalia, fără implicarea sistemului cardiovascular.

**Diagnosticul**

Vîrsta medie la care se stabileşte diagnosticul de sindrom Noonan este de 9 ani.

AFCG *(Association Francaise des Conseillers en Genetique, 2006)* la fel, confirmă că stabilirea diagnosticului este tardivă, la vîrsta de 5-10ani, datorită manifestărilor clinice discrete la nou-născut.

Un rol important în diagnostic îl deţin testele genetice. Însă, eşecul identificării mutaţiei genice nu exclude sindromul Noonan, acesta fiind mai mult o entitate clinică. Diagnosticul paraclinic în sindromul Noonan poate fi divizat în examinări prenatale şi postnatale.

**Diagnosticul prenatal** (vezi „Sindromul Turner")

**Diagnosticul postnatal** include evaluarea datelor antropometrice, examenul clinic şi neurologic complet, examenul cardiologic, oftalmologic, hematologic, evaluarea auzului, realizarea cariotipului, examenul ecografic, evaluare clinică şi radiologică a toracelui şi coloanei vertebrale.

Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin teste moleculare, se studiază anomaliile genei PTPN11, iar în cazul neafectării acestei gene, se determină gena SOS1.

Deşi, manifestările clinice caracteristice ale sindromului Noonan (limfedem, facies specific, MCC) permit teoretic de a stabili uşor diagnosticul, în activitatea cotidiană a medicului acesta prezintă un deziderat greu de atins, datorită variabilităţii şi subtilităţii tabloului clinic.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu sindroamele Turner, Williams, Watson, Costello, Leopard, alcoolismului fetal, facial-cardio-cutanat, neurofibromatoza tip I.

**Tratamentul** etiopatogenetic pentru sindromul Noonan nu există, iar protocolul terapeutic include tratament simptomatic.

**Complicaţiile.** Retard staturoponderal, retard psihomotor, insuficienţă cardiacă, infertilitate, dificultăţi sociale.

**Evoluţia şi pronosticul** general al pacienţilor cu sindrom Noonan sunt favorabile. Durata de viaţă este similară populaţiei generale, starea generală fiind umbrită doar de MCC, ce sunt corijate prin tratament chirurgical, la necesitate. Prognosticul intelectual este bun, doar 1/3 din cazuri asociază retard mintal, de obicei uşor, şi care poate fi recuperat prin aplicarea terapiei educaţionale adecvate.

Pronosticul reproductiv este favorabil. În criptorhidism, corecţia chirurgicală se face pînă la vîrsta de 4 ani, evitînd astfel problemele de fertilitate.

## Boala von Recklinghausen

**Definiţie.** ***Boala von Recklinghausen*** *(neurofibromatoza tip I)* constituie o malformaţie genetică autosomal dominantă, determinată de pierderea completă a neurofibrominei.

**Scurt istoric**

Boala von Recklinghausen este o anomalie congenitală, cu cel mai înalt nivel de malignizare. Descrisă primar la sfîrşitul secolului XIX, de către Tiselius, în 1793, şi apoi de către von Recklinghausen, în 1882, cu mult înainte de a fi descoperit ADN. Acest termen a inclus nu doar neurofibromatoza tip I, dar în general toate formele neurofibromatozei. Odată, cu stabilirea principiilor genetice, acest termen s-a considerat depăşit, astfel încît, actual, în literatura de specialitate, această patologie poartă numele de Neurofibromatoză tip I. Timp îndelungat, nefericitul Joseph Merrick Carey, cunoscut de omenire, ca cel mai monstruos individ, numit şi „The Elephant Man", era considerat purtător de neurofibromatoză, tip I, confirmat de Ashley Montagu, în 1971. Ca mai apoi, 1986, să se presupună, că Joseph Merrick a suferit de sindromul Proteus. Iar în iulie 2003, Charis Eng, în baza studiilor ADN, concluzionează că „The Elephant Man" a suferit de neurofibromatoză de tip I şi sindrom Proteus.

**Epidemiologie**

Incidenţa neurofibromatozei tip I este de 30-40 cazuri la 100 mii persoane, ce constituie 1 caz la 3000-4000 nou-născuţi, iar ponderea mutaţiilor genetice spontane pentru gena NF1 este de 1 la 10.000 de persoane, fiind una din cele mai mari pentru genomul uman. Sub aspect de vîrstă schimbările genetice ce cauzează NF1 sunt prezente de la concepţie, însă manifestările clinice pot evolua lent, pe parcursul mai multor ani, iar pubertatea precipită dezvoltarea neurofibroamelor subcutanate. Apartenenţa rasială şi etnică este similară în diverse regiuni. Însă, studii recente indică faptul că riscul pentru gliomul nervului optic este mai scăzut la rasa afro-americană, comparativ cu caucazienii şi hispanicii. Raportul băieţi/fete este 1/1, însă scolioza poate fi deosebit de severă la fete tinere, comparativ cu băieţii.

**Etiopatogeneza**

NF tip I a fost prima afecţiune neoplazică a cărei origine s-a dovedit a fi genetică, iar gena responsabilă este situată la nivelul braţului lung al regiunii centromerice a cromozomului 17 (17q11.2) şi este caracterizată ca şi proteină Ras-GAP (GTPase-activating protein). Produsul genei este neurofibromina, un peptid care stimulează hidroliza intrinsecă a guanozinei trifosfat şi care acţionează ca şi supresor tumoral (pierderea completă a neurofibrominei prin mutaţii somatice se observă în forma tumorală a NF1). Mutaţiile şi defectele genetice prezente sunt: translocaţii, deleţii, inversii şi mutaţii punctiforme. Mutaţiile liniei germinale în una din alelele neurofibrominei poate cauza proliferarea tegumentului (pete café-au-lait) sau a celulelor Schwann (neurofibroame).

**Manifestările clinice**

Debutul este variabil în funcţie de vîrstă şi manifestări clinice.

*La nou-născut* debutează prin edemul membrelor. De regulă, sunt prezente petele *café-au-lait*, rareori, şi glaucomul congenital, pseudartroza şi neurofibroamele plexiforme.

*Prima şi a doua copilărie*: pot apărea tumorile cerebrale, în special glioamele optice (cu o frecvenţă de 15%), determinînd

pierderea vederii sau sindrom diencefalic la peste 5% din pacienţi, neurofibroamele cutanate, scolioza (vezi figura 3), dizabilităţile de învăţare, retardul mintal, tulburări de comportament. Degenerarea malignă a tumorilor apare cu o frecvenţă de 6-15%, după prima decadă de viaţă.



**fig. 3.** *Băiat cu NF tip I.*

*La pubertate* apar noi neurofibroame cutanate sau alte localizări ale acestora, care nu au fost prezente pînă la această vîrstă, cu o exacerbare a dimensiunilor.

*După manifestări clinice* predomină *petele*, la 1an în 80% cazuri şi la vîrsta de 4 ani 100%; *pistruii axilari* (mai rar inghinali şi perineali) apar după vîrsta de 3 ani; *neurofibroamele* rar apar de la naştere sau în prima copilărie; *nodulii Lisch* (hamartoamele pigmentate ale irisului) se dezvoltă după vîrsta de 6 ani în 95% cazuri şi după 20 ani în 100%.

Deşi, NF tip 1 este clinic aparentă la majoritatea pacienţilor, manifestările clinice variază larg de la familie la familie, de la persoană la persoană şi în perioade diferite de viaţă.

***Manifestările gastrointestinale:*** diaree, dureri abdominale, edeme.

***Manifestarile cutanate*** sunt un criteriu clinic cel mai precoce, prin petele *„café-au-lait"*, ce pot fi prezente de la naştere sau apar în timp (vezi figura 4).

***Neurofibroamele*** subcutanate sau cutanate apar rar la copii dar predomină la adolescenţi şi adulţi. Leziunile profunde pot fi determinate doar prin palpare, iar cele cutanate apar ca papule mici pe trunchi, extremităţi, scalp sau faţă.



**fig. 4.** *Petele „café-au-lait" NF tip I.*

Neurofibroamele plexiforme sunt frecvent difuze şi pot fi asociate de pigmentare sau hipertricoză cu eroziuni ale oaselor şi durere.

***Manifestările osteomusculare:*** cifoscolioză (vezi figura 5), defecte ale craniului, exoftalmii, dezlocuiri orbitare, edem al pleoapelor, ptoză, macrodactilie, deformări ale toracelui (*pectus excavatus*), pseudoartroză.

***Manifestările ortopedice:*** lărgirea tibiei este cel mai tipic semn. Subţierea şi angularea oaselor lungi cu proeminenţa tibiei anterior apar în copilărie. Pseudoartroza congenitală poate fi evidentă la naştere, displazia sfenoidului este asimptomatică, dar ocazional poate fi asociată cu hernierea prin defectul osos. Pacienţii cu neurofibrom plexiform al pleoapei sau regiunii temporale au displazie sfenoidă ipsilaterală. Boselarea frunţii este mai rară, iar scolioza cu sau fără cifoză poate deveni evidentă în copilărie.



**fig. 5.** *Petele „café-au-lait" şi scolioză în NF tip I.*

***Manifestările oculare*** sunt reprezentate de nodulii Lisch (vezi figura 6), ce pot fi vizibili la lampa cu fantă, deşi uneori pot fi evidenţiaţi ocazional cu oftalmoscopul, însă

mai pot fi prezente glaucomul congenital, dezlipirea de retină, hipertelorism. Tumorile de nerv optic apar la copii mai mici de 5 ani şi pot fi subtile, iar simptomul de debut este deficitul vizual asimetric necorejabil. Glioamele nervului optic devin ocazional simptomatice la copiii mari şi adulţi sau pot suferi regresie spontană. Deficitele de cîmp periferic, discriminările de culoare, paloarea nervului optic sau ptoza pot fi asociate gliomului nervului optic. Sunt descrise, la fel, anomalii coroidiene şi modificari în tirbuşon a vascularizării retiniene.



**fig. 6.** *Nodulii Lisch în NF tip I.*

***Manifestările cardiovasculare:*** hipertensiune arterială, stenoza valvulară, defecte cardiace congenitale, bloc cardiac complet, cardiomiopatie regresivă în copilărie, infarct miocardic, spasm coronarian.

***Manifestările endocrine:*** hiperparatiroidism, adenomatoza endocrină multiplă, feocromocitomul, carcinom medular, precocitate sexuală, gigantism, osteomalacie, hipoglicemie, hipertrofia clitorisului, a labiilor sau penisului, menstre neregulate, infertilitate, chisturi ovariene, hiperprolactinemie.

***Manifestările sistemului nervos:*** dizabilităţi în studiere, modificări comportamentale, retard mental în 10% cazuri pot fi prezente convulsiile, în 40% sindromul de hiperactivitate.

| MANIFESTĂRI CLINICE SUGESTIVE (INDIRECTE) |
|---|
| • macrocefalie, hidrocefalie, statură mică moderată; |
| • convulsii şi anomalii EEG la 20%; |
| • deficitul mintal cu dizabilităţi la învăţătură, hiperactivitate, tulburări de vorbire (50%), cefalee; |
| • hipertensiune arterială (feocromocitom, stenoza arterei renale); |
| • scolioză, încurbare hipoplastică a membrelor inferioare cu pseudoartrozã la naştere, leziuni osoase cu osteoscleroză localizată, fuziuni costale, spina bifida, absenţa rotulei, dislocare de radius sau ulnă, hipertrofie locală, deformarea pediculilor vertebrali, displazia aripii sfenoidale; |
| • nevi cutanaţi, nevi verucoşi, lipoame, angioame, neurofibroame renale, stomacale, cardiace, linguale, sau la nivelul vezicii urinare; |
| • glaucom, ptoză palpebrală, opacitate corneană, melanom al irisului cu potenţial malign; |
| • tumori cerebrale (gliom, astrocitom, meningiom, neurofibrom) în 5-10% cazuri. |

**Diagnosticul** paraclinic poate fi divizat în examinări prenatale şi postnatale.

**Diagnosticul prenatal** (vezi „Sindromul Turner")

**NB!** La familiile sănătoase se studiază *analiza directă a mutaţiei genice, iar* la rudele de gr. 1 cu NF tip I analiza linkage pentru defectul genetic.

| Criterii clinice de diagnostic pentru NF tip I, stabilite de NIH |
|---|
| 1. minimum 6 pete *café-au-lait* de cel puţin 0,5 cm înainte de pubertate şi 1,5 cm după pubertate |
| 2. nevi axilari sau inghinali |
| 3. 2 sau mai multe neurofibroame sau un neurofibrom plexiform |
| 4. gliom de nerv optic |
| 5. 2 sau mai multe hamartoame ale irisului sau noduli Lisch la examenul cu lampa cu fantă |
| 6. displazia sfenoidului sau anomalii tipice ale oaselor lungi |
| 7. rudă de gradul I cu NF tip I |
| *Notă: pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare 2 din cele 7 criterii.* **National Institute of Health* |

**Diagnosticul postnatal** poate fi făcut în baza criteriilor clinice, însă, de regulă, se efectuează următoarele examinări paraclinice: radiografii de torace, craniu, coloană vertebrală, TC sau RMN cranian, electroencefalogramă, audiogramă, iar *diagnosticul molecular* este util pentru pacienții cu criteriu clinic unic, de exemplu: mai multe pete *„cafe-au-lait"*, în absența anamnezei familiale pozitive.

Pentru un diagnostic exact și o terapie eficientă este obligatoriu o examinare multidisciplinară: genetic, neurolog, gastroenterolog, dermatolog, ortoped, oftalmolog, ORL, neurochirurg, oncolog, psihoterapeut.

**Diagnosticul diferențial**

Mai mult de 100 de afecțiuni genetice și sindroame se manifestă prin criteriu clinic primordial al NF tip I – petele *„café-au-lait"*, însă principalele maladii supuse diferențierii sunt neurofibromatoza tip II, sindromul Proteus, gliomul trunchiului cerebral, sindromele Cauda equina și Conus Medullaris, astrocitomul Low-Grad, adenom adrenal, agenezia corpului calos, meningiom spinal, neuroblastom, adenom paratiroidian, angiolipomatoze, sindrom Albright, Klipple, Watson.

**Tratament** specific nu există, iar principiile terapeutice includ tratament simptomatic (hipertensiune arterială, cefalee, convulsii, corecție vizuală); tratament ortopedic, pentru anomaliile scheletice; tratament chirurgical, pentru tumori; informatizarea și educarea copiilor și familiilor acestora.

**Complicațiile** neurofibromatozei se divizează în:

- *structurale* (macrocefalie, hipertrofie segmentară, scolioză, pseudoartroză, malformații cardiace);
- *funcționale* (convulsii, tulburări în vorbire și în procesul de învățare, hipertensiune arterială, deficit intelectual); neoplazii (modificările maligne pot apărea în toate tipurile de neurofibroame).

Riscul pentru neurofibrosarcom este de 5%. Durerea, creșterea dimensiunii tumorale, deficitul local neurologic sunt semne de transformare malignă. Tumori stromale gastrointestinale, cu predilecție pentru intestinul subțire proximal, pot fi, la fel, observate la pacienții cu NF tip I.

**Evoluția** în majoritatea cazurilor este benignă. Neurofibroamele apar foarte rar în copilărie, însă pot crește în număr la pubertate. La un copil sub 10ani scolioza indică o evoluție rapid progresivă, cu prognostic nefavorabil.

NF tip I poate reduce durata vieții pînă la 15 ani. Cauzele principale de morbiditate crescută și mortalitate sunt hipertensiunea arterială și cancerul. Monitorizarea rațională, prin evaluarea timpurie a a problemelor medicale și complicațiilor reduce semnificativ mortalitatea.

**Pronosticul** este dependent de:

- *localizarea* neurofibroamelor (cerebral, orbital, paravertebral, mediastinal);
- *tipul* neurofibromului (plexiform risc crescut de malignizare);
- *evoluția* de malignizare.

## Sindromul Klippel-Trenaunay

**Definiție**

**Sindromul Klippel-Trenaunay** constituie o dereglare circulatorie congenitală, caracterizată prin limfedem, hemangioame, varice și hipertrofia membrului afectat.

**Scurt istoric**

În 1900, medicii francezi Klippel și Trenaunay au descris, pentru prima dată, acest sindrom la doi pacienți, care prezentau hemangioame, capilare și varicozități ale unei extremități, asociate cu hipertrofia țesuturilor moi și a țesutului osos a membrului respectiv, numindu-l sindromul *"naevus vasculosus osteohypertrophicus"*. Mai tîrziu, în 1907, Parkes Weber descrie trei pacienți cu aceleași simptome, dar și cu malformații arteriovenoase ale extremității afectate, numindu-l ca un proces de hipertrofie hemangiectazică.

Actual, există mai multe abordări *vis-a-vis* de desemnarea triadei clinice originale ca

sindrom Klippel-Trenaunay şi adăugarea malformaţiei arteriovenoase, ca fiind sindromul Parkes Weber. Diferenţa dintre aceste 2 sindroame este morbiditatea mai avansată, datorită asocierii malformaţiilor vasculare.

**Epidemiologie**

Incidenţa la copii este estimată la 1 caz la 20.000-40.000 populaţie pediatrică. Predilecţii de arie geografică, de sex nu există.

**Etiopatogeneza**

Cauzele apariţiei sindromului rămîn neelucidate, deşi există mai multe ipoteze. Bliznak sugerează un defect intrauterin al lanţului simpatic ganglionar sau o comunicare intermediolaterală a acestor ganglioni, ce ar conduce la dilatarea microscopică a anastomozelor arteriovenoase. Servelle susţine că malformaţiile venelor profunde, avînd ca rezultat obstrucţia fluxului venos, duce la hipertensiune venoasă, dezvoltarea varicelor şi hipertrofia extremităţii respective. McGrory şi Amadio susţin ipoteza prezenţei defectelor mezodermului sau ectodermului, cu displazia acestora şi menţinerea comunicării arteriovenoase. Deşi, cele mai multe cazuri, citate în literatură, sunt sporadice, Happlesugerat o moştenire autosomal dominantă. Teoria sugerează că sindromul Klippel-Trenaunay este determinat de un singur defect genic apărut la indivizii homozigoţi. Heterozigoţii sunt purtători sănătoşi. Boala se manifestă la pacienţii care şi-au pierdut statutul de heterozigot, printr-o mutaţie somatică în timpul embriogenezei. Tian et al. (2004) au identificat gena VG5Q care a fost considerată a fi susceptibilă pentru sindromul Klippel-Trenaunay.

**Manifestările clinice**

Primul criteriu clinic sugestiv, la nou-născut, ce indică un posibil sindrom Klippel-Trenaunay este limfedemul masiv, adică dezvoltarea limfangiectaziei intestinale, ce necesită o tactică de diagnostic şi terapeutică imediată. Însă, majoritatea pacienţilor sunt afectaţi de cele 3 semne clinice primordiale ale sindromului:

- malformaţii vasculare:
  - hemangioame sau *„tache de vin"*.
- varice.
- hipertrofia.

***Malformaţiile vasculare*** sunt prezente de la naştere şi pot creşte în dimensiuni ulterior, iar involuţia naturală apare în circa 20% cazuri. Localizarea de predilecţie este la nivelul membrelor inferioare, unilateral de obicei, însă sunt raportate cazuri cînd hemangioamele sunt localizate doar la nivelul membrelor superioare şi la fel unilateral. caracteristic este localizarea pe partea laterală a membrelor. Hemangioamele au aspect plat, albastru sau violaceu, numite şi *„tache de vin"*, adică o pată de vin (vezi figura 7). Adîncimea hemangioamelor este variabilă, pot fi limitate la piele sau să se extindă mai profund, la ţesutul subcutanat, inclusiv muscular şi osos. Organele interne, ca: pleura, splina, ficatul, vezica urinară, colonul pot fi similar afectate, însă necesită o monitorizare adecvată pentru a evita hemoragia internă, care se poate manifesta prin melena, hematurie, hematoptizie. În cazul hemangioamelor mari, acestea devin capcană pentru trombocite, sechestrîndu-le evoluînd ulterior la sindromul Kasabach-Merritt, o coagulopatie de consum.



**fig. 7.** *Malformaţiile vasculare în sindromul Klippel-Trenaunay.*

***Varicele*** iniţial sunt inaparente, dezvoltîndu-se mai apoi, cu producerea stazei venoase, manifestîndu-se prin durere, hemoragii, tromboflebită şi embolie pulmonară. Fistulele arterio-venoase este particularitatea care distinge sindromul Klippel-Trenaunay de sindromul Parkes-Weber, rareori poate fi găsit în extremitatea afectată (vezi figura 8).

***Hipertrofia*** membrului afectat este prezentă de la naştere şi progresează în primii ani de viaţă (vezi figura 9). În marea majoritate a cazurilor este afectat:

- doar un membru inferior,
- un membru superior (5-11%),
- un membru inferior şi un membru superior (13-19%),
- ambele membre superioare sau inferioare.



**fig. 8.** *Varicile în sindromul Klippel-Trenaunay.*

Hipertrofia membrelor inferioare conduce la discrepanţă de lungime, contribuind la un mers nesigur, fiind raportate diferenţe de cca 12cm, iar alungirea unei extremităţi apare la circa 70% dintre pacienţi, iar creşterea în diametru la cel puţin 50%.



**fig. 9.** *Hipertrofia membrului la nou-născut în sindromul Klippel-Trenaunay.*

***Anomaliile limfatice*** sunt prezente la majoritatea pacienţilor, dar sub diferite forme, de exemplu: 23% dintre pacienţi au limfedem, asociat cu durere şi oboseală; 70% dintre pacienţi prezintă scăderea numărului de trunchiuri limfatice şi ganglioni limfatici, iar 19-53% cazuri fac cel puţin un episod de tromboflebită. Pentru aceşti pacienţi este caracteristic susceptibilitatea la infecţii şi celulită.

**Manifestările clinice asociate** sindromului Klippel-Trenaunay sunt spina bifida, hipospadie, polidactilie, oligodactilie, syndactilie, hiperhidroză, hipertricoză, parestezii, osteoporoză, insuficienţă venoasă cronică, ulceraţii, tromboză, embolie, angiosarcom.

**Manifestările clinice indirecte** pentru sindromul Klippel-Trenaunay sunt multisistemice:

- *aspectul facial:* hipertrofie facială, asimetrie, prezenţa hemangioamelor.
- *manifestările oculare:* cataractă.
- *manifestările* cardiovasculare: insuficienţă cardiacă.
- *manifestările hematologice:* sindromul Kasabach-Merrit cu trombocitopenie, ca urmare a consumului de trombocite de către he-mangioame.
- *afecţările viscerale:* visceromegalie, ascită, hemangioame a sistemului urinar şi gastrointestinal, a pleurei şi mezenteriu.

**Diagnosticul** sindromului Klippel-Trenaunay poate fi bazat doar pe o anamneză mi-nuţioasă şi examen clinic. Examinările paraclinice sunt utile în cazul prezenţei complicaţiilor şi includ: examenul ecografic cu Doppler a sistemului venos şi arterial, angiografie cu RMN, examenul radiologic al membrelor.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu: sindromul Parkes-Weber, Maffucci, Proteus, Sturge-Weber, atrezia congenitală limfatică, hemangioendotelioma Kaposi.

**Tratamentul**

Măsurile conservatoare includ pansamentele compresive, utilizarea regulată a ciorapilor sau a pansamentelor compresive elastice permanent.

**Tratamentul compresiv** are efecte benefice, atît în terapia insuficienţei venoase cronice, cît şi cu efect protectiv împotriva traumelor locale.

**Tratamentul chirurgical** al malformaţiilor arterio-venoase rămîne un subiect controversat, datorită creşterii numărului complicaţiilor. Laser-terapia endovenoasă a venei safena magna este o metodă mini-invazivă cu rezultate destul de eficiente. Leziunile localizate, simptomatice pot fi tratate prin excizie, deşi multe dintre ele pot fi mult mai extinse decît ar părea la examinarea clinică. Embolizarea ramurii

arteriale a fost încercată cu rezultate mai puțin bune, deoarece leziunea nu conține comunicări arterio-venoase importante.

**Complicațiile** posibile sunt: parestezii, ulcere de stază, hemoragie, celulită infecții secundare ale tegumentelor, embolie pulmonară, tromboflebită, hipertrofia unui membru poate dezvolta scolioză, ulterior anomalii de mers, tendința de a dezvolta boala degenerativă a articulațiilor la o vîrstă fragedă.

**Pronosticul** este dependent diagnosticul precoce și tratamentul oportun.

## Sindromul Hennekam

### Definiție

***Sindromul Hennekam*** constituie o anomalie genetică, autosomal-recesivă, manifestată prin limfangiectazie intestinală, dismorfism facial și retard mental.

### Scurt istoric

Hennekam et al. (1989) descriu un sindrom, manifestat prin limfangiectazie intestinală severă cu limfedem ale membrelor, organelor genitale și fetei, asociate cu retard mintal sever. Anomaliile faciale, ca: față plană, hipertelorism, epicantus, cavitate bucală mică, anomalii dentare și defecte ale urechilor, au fost manifestările clinice majore, ce-a impus cercetătorii să-l diferențieze de sindromul Down. Transmiterea autosomal-recesivă a fost susținu-tă înverșunat de apariția sindromului într-un cuplu de rudenie. Astfel, Hennekam et al. (1989) revizuesc sindroamele genetice cu limfangiectazie și limfedem.

În, 1991, Gabrielli et al. au raportat un caz clinic: un băiat născut de la părinți, cu legături de rudenie. La naștere copilul manifesta: anomalii faciale, sindactilie, echinovarus și criptorhidie. Examinat primar la vîrsta de 4ani, copilul prezenta: diaree recurentă, edem al membrelor inferioare, convulsii și hipoalbuminemie, hipogamaglobulinemie, limfopenie. La vîrsta de 9 ani apare surditatea.

Yasunaga et al. (1993) au descris un băiat de 7ani, cu aceleași manifestări clinice și paraclinice anterioare, doar că manifestat printr-o formă mai ușoară. Analizînd 3 generații a acestei familii au sugerat că, heterozigoții pot prezenta anomalii faciale subtile.

Cormier-Daire et al. (1995) prezintă o fată cu: limfangiectazie intestinală, limfedem sever al membrelor, convulsii, retard mental ușor, anomalii faciale, date ce se includ în diagnosticul sindromului Hennekam. În plus, ea a avut un rinichi ectopic și craniosinostosis a suturii coronale, două manifestări neraportate anterior pentru acest sindrom.

Scarcella et al. (2000) descrie două surori cu anomalii faciale, limfangiectazie intestinală comune pentru diagnosticul de sindrom Hennekam. Ambele au avut o serie de alte anomalii care nu fost descrise anterior: hipotiroidism primar, stenoză pilorica hipertrofică și final fatal la 8 și respectiv 3 luni. Hepatosplenomegalia și limfedemul membrelor s-au dezvoltat în prima lună de viață. Decesul a survenit la 8luni, ulterior unui eveniment septic sever, după ce a suportat infecții gastrointestinale recurente, infecții respiratorii asociate cu hipogamaglobulinemie severă. A doua fetiță, a decedat la 3 luni, în rezultatul insuficienței cardiace severe și hipoproteinemiei refractare.

Forzano et al. (2002) a raportat un pacient, de origine italiană, cu o formă severă de limfedem al membrelor inferioare, a organelor genitale și a fetei, limfangiectazie intestinală, anomalii faciale, convulsii și retard mintal moderat.

Van Balkom et al. (2002) a raportat 8 pacienți cu sindrom Hennekam și a comparat rezultatele acestora cu cele 16 cazuri raportate anterior. Limfedemul a fost de obicei congenital, asimetric și progresiv, complicat frecvent cu erizipel. Cîțiva pacienți au avut malformații congenitale cardiace și ale vaselor sangvine, sugerînd un defect în angiogeneză. Alte anomalii incluse sunt: glaucomul, anomalii dentare, pierderea auzului și anomalii renale. Dezvoltarea psihomotorie a variat foarte mult, chiar și în aceeași familie, de la o dezvoltare aproape normală, la retard mental sever. Convulsiile au fost un fenomen frecvent. Existența a 10 cazuri familiale, sex ratio egal, rata de consangvinitate părintească și absența transmiterii verticale au sugerat modelul

autozomal recesiv de moştenire a sindromului Hennekam.

Bellini et al. (2003) descrie un copil de sex feminin cu limfedem congenital, limfangiectazie intestinală şi anomalii faciale. La naştere, pacientul a prezentat detresă respiratorie severă.

Al-Gazali et al. (2003) a raportat 4 copii de la 4 familii arabe, cu grad de rudenie, cu diferite manifestări ale sindromului Hennekam, precum şi caracteristici suplimentare, inclusiv anomalii ale urechii medii, drenaj venos pulmonar anormal, splenomegalie, ectopie renală, poziţia mediană a ficatului şi hemangioame cavernoase multiple.

**Epidemiologie.** Date epidemiologice referitor la sindromul Hennekam nu sunt redate în literatura de domeniu. Pînă la moment sunt redate 50 cazuri cu sindromul Hennekam, fără predilecţie de arie geografică, rasă sau gen.

**Etiopatogeneza.** Cauzele apariţiei sindromului rămîn neelucidate, deşi este considerată o patologie determinată de un defect genetic, cu transmitere autosomal-recesivă, ipoteză susţinută de apariţia sindromului într-un cuplu de rudenie.

**Manifestările clinice** sunt reprezentate de limfedem congenital, limfangiectazie intestinală şi anomalii faciale.

**La naştere,** pacientul poate prezenta detresă respiratorie severă.

*Limfedemul* este prezent la naştere sau apare la copilul mic, este asimetric şi complicat frecvent cu erizipel. Evoluţia progresivă a limfedemului, în cîţiva ani, implică în special faţa, organele genitale externe şi membrele inferioare.

*Limfangiectazia intestinală* este exprimată prin enteropatie exudativă, cu hipoproteinemie, asociată cu retard staturoponderal uşor, edeme periferice şi ascită.

*Anomaliile faciale:* faţă plană, hipertelorism, epicantus, cavitate bucală mică, anomalii dentare şi defecte ale urechilor.

*Dezvoltarea psihomotorie* variază foarte mult, chiar şi în aceeaşi familie, de la o dezvoltare aproape normală, la retard mental sever, asociat frecvent cu convulsii.

Uneori se pot asocia malformaţii congenitale de cord şi ale vaselor sangvine, sugerînd un defect în angiogeneză, glaucomul, anomalii dentare, pierderea auzului şi anomalii renale.

**Diagnosticul** este sugerat de fenotipul clinic, însă limfangiectazia intestinală este confirmată de investigaţiile efectuate în enteropatia exudativă (examenul endoscopic şi histologic, teste biochimice).

**Tratamentul** este simptomatic şi corespunde obiectivelor terapeutice din enteropatia exudativă. Uneori este necesar tratamentul chirurgical repetat, însă fără eficienţă de durată.

**Pronosticul** este variabil, fiind raportate cazuri de deces la vîrstă fragedă.

# Bolile inflamatorii intestinale

# Colita ulceroasă

**Definiţie**

***Boală Inflamatorie Cronică a Intestinului*** este denumirea generică a 2 entităţi (colita ulceroasă şi boala Crohn).

***Colită ulceroasă*** este o afecţiune inflamatorie cronică a intestinului, caracterizată prin leziuni ulcerohemoragice, localizate la nivelul mucoasei colonului, preponderent al rectului.

**Epidemiologie**

Incidenţa la copii este în creştere de la 0,1 cazuri la 100.000 de copii în Europa de Nord, 1973 la 4,6 cazuri la 100.000 de copii în Euro-pa de Nord, 2003.

Distribuţia geografică este ubicuitară, predominantă în zonele de nord, cu gradient de repartiţie nord-sud, ariile geografice cu incidenţă mare (15 cazuri la 100 mii de locuitori) sunt America de Nord şi Europa de Nord, iar cele cu incidenţă mică (1 caz la 100 mii de locuitori): Europa de Sud-Vest, Orientul Mijlociu, America Latina, Africa.

Apartenenţa rasială şi cea etnică se caracterizează prin afectarea mai frecventă a rasei albe, din zonele urbane, înalt industrializate, dar şi zonele cu ecologie precară. Sub aspect de vîrstă este specific o repartiţie bimodală: vîrful I - între 5 şi 20 ani (20%) şi vîrful al II-lea - între 60 şi 80 de ani, iar raspîndirea în funcţie de gen este egală.

**Etiologia** rămîne a fi obscură, nedefinitivată şi controversată.

***Factorul genetic*** demonstrează că cca 15-40% din afectaţi au antecedente familiale. În 6% cazuri acesta este pozitiv printre fraţi, în 10% printre părinţi şi în 15% printre mătuşe, unchi, verişori.

***Mecanismele imune*** sunt declanşate de factorii prezenţi în lumenul intestinal (fie alimentari, infecţioşi, parazitari, alergici etc.) care penetrează bariera mucoasei intestinale, generînd sinteza de prostaglandine, complexe imu-nocirculante, anticorpi citotoxici etc.

***Factorul infecţios:*** bacterii (*Chlamidia, Yersinia, Proteus, Micoplasma,* etc.), viruşi (*virusul citomegalic, retrovirusuri*), paraziţii (*Giardia, Entamoeba*) au fost demonstraţi în multe cazuri, dar nu sunt obligatorii pentru dezvoltarea bolii. Mai degrabă ei pot fi priviţi cu valoare de trigger decît cu rol cauzal. La ora actuală se consideră că însăşi flora intestinală normală poate deveni un trigger pentru apariţia bolii prin anularea, la un moment dat a toleranţei imune normale a mucoasei intestinale.

***Hipersensibilizarea la anumite alimente*** este termenul recent propus, însă nu există anumite alimente direct cauzatoare.

***Factorul medicamentos*** este tot mai mult discutat şi include antiinflamatoriile nesteroidiene şi antibioticele, cele din urmă fiind contraversate, unii autori considerîndu-le ca factor *trigger* în BII, iar alţii afirmă că utilizarea repetată a antibioticelor relevă prezenţa unui focar infecţios, şi anume el ar constitui factorul etiologic, şi nu antibioticele, deşi tot ei recomandă administrarea justificată a acestui grup de preparate.

***Factorul psihoemoţional*** a fost discutat mult, ca fiind responsabil de puseele active ale maladiei, gravitatea şi cronicizarea cărora sunt influenţate de comportamentul copilului.

***Factorii cu risc sporit*** sunt rasa europeană, mediul urban, mediul ecologic precar.

**Tabelul 1.**

*Clasificarea colitei ulceroase după severitate, Montreal, 2005*

| *SEVERITATEA* | | *CARACTERISTICI* |
|---|---|---|
| S0 | *remisiune clinică* | – fără semne clinice, de laborator sau instrumentale |
| S1 | *uşoară* | – < 4 scaune în zi (cu sau fără sînge)<br>– fără semne clinice de afectare sistemică<br>– absenţa markerilor de inflamaţie |
| S2 | *medie* | – > 4 scaune în zi<br>– semne clinice de afectare sistemică |
| S3 | *severă* | – diaree (> 6 scaune în zi) cu rectoragie<br>– pulsul > 90 băt/min<br>– temperatura > 37,5 °C<br>– Hb < 105 g/l<br>– VSH > 30 mm/oră |

**Tabelul 2.**

*Clasificarea colitei ulceroase după localizare, Montreal, 2005*

| | | |
|---|---|---|
| E1 | *Proctită* | – limitarea inflamaţiei la rect (extinderea inflamaţiei distal de joncţiunea rectosigmoidiană) |
| E2 | *Colită de stînga (colită distală)* | – extinderea inflamaţiei distal de flexura lienală |
| E3 | *Colită extensivă (pancolită)* | – implicare extinsă a colonului, răspîndirea inflamaţiei proximal de flexura lienală |

**Patogeneza**

Deşi, patogeneza CU este necunoscută, ipotezele curente includ predispoziţia genetică care este reflectată printr-un răspuns imunologic alterat în interiorul mucoasei intestinale. Factorii de agresiune, şi în special cei biologici, localizaţi intralumenal penetrează mucoasa colonică şi determină un răspuns imun, prin sinteza de anticorpi citotoxici, prostoglandine şi formarea complexelor imune, ce se depun la nivelul membranei bazale a mucoasei colonului.

**Morfopatologie**

*Macroscopic.* În 50% din cazuri, leziunile interesează numai rectul, în 25% din cazuri ele sunt localizate în rect şi colonul stîng, iar în 25% din cazuri ele interesează întreg colonul şi rectul. În rare cazuri, leziunile pot interesa şi ileonul terminal, pe o distanţă de 15-35 cm. Aspectul macroscopic diferă în funcţie de durata bolii, de faza evolutivă şi de complicaţiile ei. Seroasa este netedă, lucioasă de culoare roz sau roşie-purpurie, ca urmare a dilataţiei vaselor mici din stratul subseros. În puseul acut şi subacut, hemoragia difuză, friabilitatea şi ulceraţiile mucoasei constituie modificările macroscopice caracteristice ale CU. În perioadele de remisiune endoscopică, mucoasa poate fi netedă, palidă, atrofică sau, dimpotrivă, mamelonată, prin prezenţa pseudopolipilor de regenerare. În formele extinse şi de durată se produce scurtarea colonului care devine ca un tub rigid, cu lumen îngustat şi lipsit de haustre.

*Microscopic* în perioadele de activitate se constată dilatarea şi congestia capilarelor, hemoragii difuze, necroza celulelor epiteliale şi reducerea numărului de celule mucoase secretante (celule caliciforme). Corionul apare infiltrat cu limfocite şi plasmocite, la care se adaugă infiltratul granulocitar, considerat drept criteriu de diagnostic pentru CU activă. Prin invadarea glandelor criptice profunde de către neutrofile se realizează aşa numitele

„cripte-abcese", proces esențial în formarea ulterioară a ulcerațiilor (inițial superficiale, iar apoi profunde), cît și a pseudopolipilor. Leziunea inițială constă într-o infiltrație de polinucleare la baza criptelor (glandelor Liberkuhn) cu modificări degenerative ale celulelor epiteliale supraiacente, urmată de formarea de „cripte-abcese" și necroza epiteliului glandelor criptice. Necroza insulară a criptelor glandulare explică apariția hemoragiilor punctiforme de pe suprafața mucoasei, vizibile endoscopic. Procesul inflamator necrotic se poate întinde la toate straturile peretelui intestinului gros, afectînd musculatura și celulele nervoase ganglionare, leziuni care stau la baza dilatației acute toxice a colonului (megacolon toxic) Alteori, procesul necrotic ajunge pînă la seroasă și poate provoca ulcerații acoperite sau deschise în cavitatea peritonială. Pseudopolipii din CU sunt de 3 tipuri:

- *proeminențe edematoase ale mucoasei cu aspect polipoid;*
- *polipi formați din țesut de granulație acoperit de un strat de mucoasă;*
- *polipi alcătuiți din țesut conjunctiv.*

Pseudopolipii reprezintă o modalitate de manifestare locală a bolii, expresie a unui fenomen de „supraregenerare" sau de „regenerare exuberantă" și din punct de vedere histologic, se încadrează în leziunile de tip regenerator cu celule incomplet maturizate și funcții enzimatice deficitare.

**Manifestările clinice**

***Debutul,*** de obicei, este treptat prin diaree cu amestec de sînge și mucus, dar este posibil și un debut acut sau subacut.

Tabloul clinic este în funcție de gravitatea și răspîndirea procesului, dar invariabil dominat de manifestările digestive: diaree, rectoragie, dureri abdominale.

**Manifestările digestive**

***Diareea*** este comparativ mai frecventă decît în BC și apare la afectarea mai extinsă a intestinului, scaune frecvente 4-20/24h, cu orar diurn și nocturn (criteriu de afecțiune organică), de volum mic. Se asociază tenesmele, mucora-gia (mucus în scaun). Diareea cronică poate fi cauza macerației tegumentelor perianale, iar în puseele acute se însoțește de stare toxico-septică și febră.

***Rectoragia*** permite stabilirea diagnosticului în stadii precoce. Aspectul rectoragiilor este variabil, în funcție de răspîndirea procesului: sînge roșu, proaspăt, pe suprafața scaunului, sînge separat de emisiunea fecală, proctosigmoidite (caracter pseudohemoroidal); sînge parțial digerat, amestecat cu mase fecale (forme extinse de CU); puroi și sînge (în forme severe și extinse).

***Durerile abdominale*** sunt mai puțin caracteristice, adesea au caracter de crampe abdominale, localizare periombilical, cadranul stîng inferior, ce preced actul de defecație și se abolesc odată cu evacuarea intestinului.

***Scăderea ponderală*** este rară, iar manifestările perianale se consideră nespecifice.

**Manifestările extradigestive** se înregistrează comparativ mai rar decît în BC, dar pot fi decelate aproape la fiecare al 5-lea copil.

***Manifestările osteoarticulare*** (dispar în remisiune, fără a lăsa modificări): implică mai frecvent articulațiile periferice mari (articulația genunchiului, talocrurală, coxofemurală-10%), tumefierea articulațiilor. Artrita este migratorie (sinovita nedistructivă), asociată cu spondilită anchilozantă-1%, osteoartropatia hipertrofică (degete de toboșar) -10%, osteoporoză.

***Manifestările cutaneomucoase*** (5%) se caracterizează prin piele uscată (hipovitaminoză), piele palidă (în caz de anemie), icter (în afectare hepatică), scăderea turgorului cutanat (în deshidratare), eritem nodos pe suprafețele extensorii (este mai comun pentru BC), piodermii gangrenoase 1% (în evoluție severă), dermatite, erupții urticariene, căderea părului, modificări ale unghiilor (onicodistrofie).

***Manifestările oculare*** sunt prezentate de iridociclite, uveite, episclerită, icterul sclerelor (în afectarea ficatului) se întîlnește rar, cataractă, specifică pentru tratamentul îndelungat cu steroizi.

***Manifestările renale:*** litiază urică, hematurie microscopică asimptomatică (6%).

**Examenul fizic** este în funcție de: localizarea procesului, durata bolii,

severitatea inflamației în intestin, evoluția bolii (în formele ușoare și moderate, examenul fizic poate fi fără modificări), prezența manifestărilor din partea altor organe și sisteme (manifestări extraintestinale).

Poate fi evident un retard ponderal, o reținerea în creștere și în dezvoltare, malnutriție și istovire musculară (în evoluție trenantă și severă), uneori întîrzierea dezvoltării sexuale, manifestări de deshidratare, toate acestea impunînd o activitate diminuată.

***Palparea abdomenului*** poate fi fără modificări, în formele ușoare, remisiune clinică, însă în formele active se remarcă sensibilitate crescută, rigiditate musculară ușoară (preponderent în partea stîngă), colonul descendent și sigmoid sub aspect de cordon rigid (coardă colică stîngă), masa palpabilă poate indica obstrucție sau megacolon, distensie abdominală (frecvent supraombilical), splină mărită (rar) în hipertensiune portală asociată cu hepatită autoimună sau colangită sclerozantă primară. În formele severe se poate aprecia „apărare musculară", semnul Blumberg pozitiv (iminența instalării unei perforații intestinale), exagerarea timpanismului, perceperea mai multor zgomote hidroaerice.

*Regiunea perianală (inspecția, tușeul rectal)* denotă sfincter anal, deseori spastic, datorită în mare parte, durerilor provocate la examinare, sfincter anal relaxat sau chiar beant, în formele severe, eritem perianal, fisuri, hemoroizi.

**Diagnosticul**

Examinările inițiale, obligatorii pentru diagnosticul CU sunt:

- *examenul endoscopic* (colonoscopie) și *histologic*, cu multiple biopsii, deoarece prelevarea biopsiilor identifică circa 11-29% din cazuri care pot fi omise la examenul endoscopic;
- *irigografia sau tranzitul baritat.*

Indiferent de examinarea propusă, un rol esențial în precizia stabilirii diagnosticului o are pregătirea intestinului.

*Spălătură intestinală ortogradă* constituie administrarea a 1-4l soluție salină (cca 80-110 ml/kgc) în interval de 30-90 minute, oral sau pe sondă, pînă cînd apare scaun cu soluție clară.

*Spălătură intestinală retrogradă (clistere)*: lichidul pentru clistere în funcție de vîrstă.

*Pregătirea combinată* prevede 2 zile regim de piureuri moi, lichide din abundență, în ziua premărgătoare administrare de Bisacodil, Citrat de magneziu, seara înaintea examenului - clizmă cu 300ml și dimineața, înaintea examenului - clizmă cu 300ml.

*Pregătirea sugarilor constă în indicarea* lichidelor (soluție de glucoză-electroliți) cu 12-24 h înainte de examinare și 6 h înainte de examinare - post.

***Examenul endoscopic (colonoscopia)*** nu se remarcă prin leziuni patognomonice pentru CU. Leziunile se limitează la stratul mucos, sunt difuze, simetrice, omogene, iar afectarea este continuă, lipsesc ariile „cruțate", excepție - perioada de după aplicare a tratamentelor topice. Ulcerele sunt secundare inflamației și nu sunt obligatorii pentru diagnostic, dar sunt posibili polipii inflamatori sau pseudopolipii: cu dimensiuni (cîțiva mm – 1-1,5cm), forme variate (sesili, pediculați, bizari), moi, friabili. Dispersia leziunilor debutează din regiunea distală a rectului, cu extindere proximală, iar stoparea procesului poate debuta la diferit nivel, în rect sau în colon, cu demarcarea netă a mucoasei neafectate (vezi tabelul 4).

În funcție de evoluția clinică tabloul endoscopic este variabil:

***Forma ușoară*** se caracterizează prin hiperemie difuză a mucoasei, lipsa desenului vascular, eroziuni ale mucoasei, ulcerații superficiale unice, localizare a procesului preponderent în rect.

***Forma moderată:*** mucoasa intestinului este granulată, cu hemoragii ușoare de contact, ulcerații multiple neconfluente, neuniforme, acoperite cu mucus, fibrină și puroi, iar localizarea procesului este preponderent în segmentele stîngi ale intestinului gros.

***Forma severă:*** procesul patologic cuprinde practic toate porțiunile intestinului gros, cu mucoasă hiperemiată, friabilă, sîngerîndă, cu inflamație necrotizantă pronunțată, exsudat purulent, hemoragii spontane, ulcere de dimensiuni mari, care pot

confluia, creînd o „mare de ulceraţii", iar mucoasă restantă care se detaşează, lăsînd arii denudate, microabcese, pseudopolipi.

***Remisiunea clinică*** se evidenţiază prin reducerea edemului, congestiei şi a inflamaţiei, mucoasa îşi recapătă culoarea normală, lipseşte tendinţa de sîngerare, iar desenul vascular începe să se observe, dar rămîne neregulat.

După localizarea leziunilor deosebim mai multe forme:

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

Supravegherea endoscopică, alături de cea clinică este necesară pentru stabilirea dozelor şi duratei de tratament. Vorbim de *remisiune endoscopică*, cînd mucoasa devine aproape normală, eventual rămîne puţin granulată, cu dispariţia desenului vascular normal.

Gradele de severitate endoscopică a colitei ulceroase, includ mai multe scoruri endoscopice: Baron, Schroeder, Feagan, bazate pe parametrii: friabilitatea mucoasei şi tendinţa spre sîngerare.

**Tabelul 4.**

*Scorurile endoscopice utilizate în descrierea severităţii colitei ulceroase.*

| ***Gradul de severitate*** | ***Scorul Baron*** | ***Scorul Schroeder*** | ***Scorul Feagan*** |
|---|---|---|---|
| ***0*** | Mucoasă cu aspect normal, ramificare vasculară cert vizibilă, fără hemoragii spontane sau de contact | În normă: maladie inactivă | Mucoasa normală, lucioasă, nefriabilă, cu patern vascular vizibil |
| ***1*** | Mucoasă cu aspect anormal, dar nehemoragic, caracteristică intermediară între gradele 0 şi 2 | Uşor: eritem, desen vascular slab vizibil, friabilitate uşoară | Mucoasa cu aspect granular, hiperemică, nefriabilă, cu desen vascular şters |
| ***2*** | Aspect moderat hemoragic al mucoasei: hemoragii de contact, dar nu spontane | Moderat: eritem marcant, absenţa desenului vascular, friabilitatea mucoasei, eroziuni | Leziuni endoscopice caracteristice pentru gradul 1, mucoasa friabilă, fără hemoragii de contact |
| ***3*** | Aspect sever hemoragic al mucoasei: hemoragii spontane vizibile la inspecţia iniţială, hemoragii de contact | Sever: hemoragii spontane, ulceraţii | Leziuni endoscopice caracteristice pentru gradul 2, cu hemoragii de contact |

***Examenul histologic*** este obligatoriu pentru diagnostic şi important pentru conduita terapeutică.

**Perioada acută** relevă infiltrat inflamator acut şi/sau cronic al mucoasei, edem şi hiperemie a stratului mucos, predominarea neutrofilelor în lamina propria. Criptita este leziunea caracteristică şi constituie prezenţa neutrofi-lelor în lumenul criptei glandulare. Pot fi prezente abcesul criptal, cu distorsionarea criptelor şi producerea de mucus, hemoragii focale.

**Remisiune clinică** remarcă un infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar mai puţin intens, anomalii de arhitectonică epitelială, ce includ: reducerea numărului de cripte glandulare, atrofie criptală, scurtarea şi ramificarea criptelor, asociate cu celule Goblet diminuate şi metaplazia celulelor Paneth.

Glandele mucoasei intestinale au formă neregulată, sunt mărite, cu lumen mai larg. Glandele tubulare sunt bifurcate, ramificate creînd impresia, că sunt mai numeroase în straturile profunde, decît în cele superficiale

ale mucoasei. În corion şi periglandular se observă un infiltrat inflamator abundent, constituit majoritar din celule rotunde mici şi plasmocite, la care se adaugă leucocitele polimorfonucleare, fenomenele mergînd pînă la constituirea abceselor în cripte, exulceraţii.

La fiecare examen endoscopic, trebuie prelevate biopsii pentru aprecierea stingerii procesului inflamator.

***Examenul radiologic*** în perioada acută este contraindicat, iar la copiii de pînă la 11 ani nu este informativ. Imaginile radiologice obţinute prin irigoscopie şi irigografie variază în funcţie de stadiu, vechimea, severitatea şi extinderea leziunilor.

În *stadiul de congestie a mucoasei*, chiar în prezenţa semnelor clinice endoscopice, aspectul irigoscopic poate fi normal (eventual se poate observa un mulaj imperfect al conturului peretelui intestinal prin substanţa de contrast). Odată cu apariţia edemului apar şi primele semne radiologice ale bolii şi anume: diminuarea de calibru a segmentului de colon lezat; ştergerea haustrelor şi relieful parietal neregulat. Ulceraţiile mucoasei determină imagini radiologice caracteristice şi anume prezenţa de spiculi şi conturul dinţat neregulat al peretelui de colon.

În *faza de regenerare a ulceraţiilor* dispar imaginile de spiculi, iar odată cu apariţia pseudopolipilor relieful mucoasei devine areolar, cu imagini lacunare, rotunde sau ovale, cu contur regulat, realizînd aspect de „hartă geografică".

În *perioada de remisiune*, cînd procesul de regenerare se stabilizează, dimensiunile pseudopolipilor se reduc, iar aspectul radiologic devine mai puţin caracteristic. În CU cu evoluţie îndelungată relieful mucoasei este şters, haustrele dispar complet, dînd colonului un contur liniar. În plus, calibrul se reduce, proprietatea de distensie a colonului scade, unghiurile (flexurile colice) se rotunjesc şi uneori apar stenoze. Colonul are aspect de tub rigid scurtat (microcolon) cu lumen îngustat.

***Examenul ecografic*** poate fi util, prin aprecierea grosimii peretelui colonic patologic. Este binevenit în cazurile acute, cînd colonoscopia poate avea un risc crescut de perforaţie. Adesea peretele depăşeşte 7-10mm grosime. Examinarea se indică şi pentru aprecierea evoluţiei, diferenţierii diagnostice şi eficienţei curative. Pot fi relevate semne de pancreatită acută, la copiii cu stagiu mai mare de boală apar semne de colangită sclerozantă.

***Testele biochimice*** în puseul acut de activitate arată hipoalbuminemie cu creşterea fracţiunilor $\alpha_1$- şi $\alpha_2$-globulinice. În faza acută se pot majora transaminazele hepatice, care scad pe măsură ce procesul trece în fază de remisiune. Pot fi depistaţi indici crescuţi ai amilazei şi lipazei. La copiii mai mari este posibilă creşterea fosfatazei alcaline.

***Hemoleucograma*** indică că eritrocitele, hemoglobina şi hematocritul sunt scăzute în majoritatea cazurilor. Numărul de leucocite este crescut, dar pot fi normale în fazele de remisiune şi chiar în puseele uşoare ale bolii. Este posibilă eozinofilia. Numărul de trombocite este în multe cazuri crescut, mai ales în fazele de activitate ale bolii şi se conformă cu severitatea puseului respectiv. În general VSH-ul este accelerat.

***Examenul sumar al urinii*** se indică pentru diferenţiere diagnostică.

***Materiile fecale la sînge ocult*** pentru depistarea hemoragiilor.

***Examenul coprologic*** arată un scaun acid, cu resturi alimentare nedigerate, leucocite, eritrocite, puroi.

***Coprocultura*** este necesară pentru a exclude o cauză infecţioasă a bolii, precum dizenteria bacteriană.

***Radiografia panoramică a abdomenului*** se efectuează pentru aprecierea ariei de implicare a intestinului şi planificarea intervenţiilor chirurgicale.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare în ser (*Giardia Lamblia, Toxocara, Ascaride, etc.*).

***Testele serologice*** sunt necesare pentru excluderea iersiniozei, chlamidiazei etc.

***Testele imunologice*** sunt relevante dacă se apreciază: proteina C-reactivă, complexele imune circulante (CIC), factorul reumatoid, ANA, ANCA, ASMA.

***Examenul ecografic al rinichilor*** pentru decelarea schimbărilor nefrourinare.

***Radiografia radiocarpală*** arată vîrsta osoasă şi permite compararea acestea cu cea biologică.

***Osteodensitometria*** pentru aprecierea gradului demineralizării osoase şi pentru aprecierea de tratament şi monitorizare.

***Determinarea hormonilor de creştere*** (somatotropina, LH, FSH) şi ***hormonii tiroidieni*** (T3, T4, TSH).

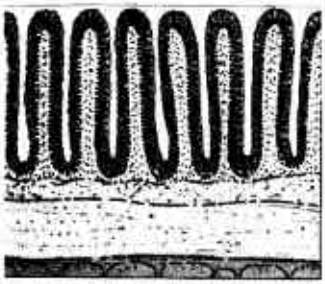
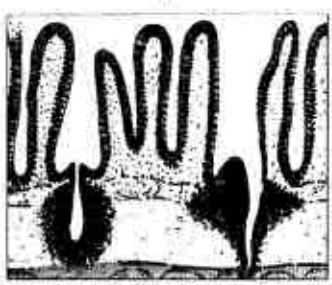
**Diagnosticul diferenţial**

Colita ulceroasă necesită a fi diferenţiată de afecţiunile tubului digestiv, care evoluează cu: rectoragie, diaree şi alte simptome, care se regăsesc în tabloul clinic al bolii, în special de: boala Crohn (vezi tabelul 3), dizenteria bacilară, hemoroizi şi fisurile anale, cancerul colorectal, polipoza intestinală, colonul iritabil, rectosigmidita de iradiere, dizenteria amebiană, colita ischemică, enterocolita pseudomembranoasă, ulcerul solitar al rectului.

**Tabelul 3**

***Diagnosticul diferenţial al colitei ulceroase şi BC la copii.***

| TRĂSĂTURA | *COLITA ULCEROASĂ* | *BOALA CROHN* |
|---|---|---|
| | *Simptome* | |
| *Durere abdominală* | 0 - + | ++ |
| *Rectoragii* | ++ | 0 - + |
| *Febră* | 0 - + | + - ++ |
| *Scădere ponderală* | 0 - + | ++ |
| | *Localizare* | |
| *Interesarea intestinului subţire* | 0 | ++ |
| *Interesare perianală* | 0 | ++ |
| *Interesare rectală* | ++ | + |
| | *Complicaţii* | |
| *Fistule* | 0 | ++ |
| *Abcese* | 0 | ++ |
| *Stenoze* | 0 - + | ++ |
| *Fisuri* | 0 | ++ |
| *Aspect endoscopic/histologic* | | |
| *Interesare continuă* | ++  | 0 - +  |
| *Asimetria leziunilor* | 0 | ++ |
| *Aspect de « piatră de pavaj »* | 0  | ++  |
| *Eroziuni mucoase* | ++ | 0 - + |

| *Transmuralitatea inflamației* | 0 | ++ |
|---|---|---|
| |  |  |
| | | |
| *Atrofie glandulară* | ++ | 0 - + |
| *Granulom* | 0 | ++ |
| *Abces criptal* | ++ | 0 - + |
| *Notă :* ++ | - *Trăsături proeminente sau distinctive;* | |
| + | - *Caracterizează bolile intestinale idiopatice, dar nu sunt nici proeminente nici distinctive peniru o anumită entitate;* | |
| *0* | - *Nu este caracteristic.* | |

**Conduita terapeutică**

***Regimul igienodietetic*** prevede cruțare digestivă, cu evitarea laptelui și derivatelor acestuia (smîntîna, brînzeturi fermentate), a legumelor și fructelor crude, a dulciurilor concentrate.

***Obiectivele tratamentului medicamentos***

- atenuarea manifestările gastrointestinale și sistemice cu cel mai mic grad posibil de efecte adverse;
- inducerea remisiei clinice și menținerea remisiei clinice;
- preîntîmpinarea complicațiilor și restabilirea densității osoase normale;
- restabilirea și menținerea curbei ponderale normale/maturarea sexuală;
- prevenirea sau colectarea deficiențelor nutriționale;
- promovarea valorilor psihologice, emoționale, sociale (prezența și performanțele școlare și sportive);
- promovarea suportului familial.

În ***formele ușoare*** cu afectarea colonului distal se indică 5-ASA aminosalicilați local: *clistere, supozitoare, sprey rectal* sau *per os*, la lezarea ariilor intestinale mari.

În ***formele moderate*** protocolul terapeutic este similar formei ușoare, doar că în lipsa răspunsului terapeutic se asociază glucocorticosteroizi, iar formele steroid-dependente (circa 1/3 din copii) se tratează cu Azatioprină sau Ciclosporina A sau 6-Mercaptopurină.

În ***formele fulminante*** cînd rectoragia atinge și depășește 10 scaune/zi, hemoglobinemia este de sub 60mg/l, iar VSH depășește 30mm/h, se indică tratament analogic maladiei Crohn. La suprainfecție – se administrează Ciprofloxacină cu derivați imidazolici (Metronidazol).

În profilaxia recidivelor se efectuează cu salicilați și în funcție de tabloul clinic și localizarea procesului se aplică în formă perorală sau rectală.

La bolnavii cu CU, în faza de acutizare a bolii are loc o decompensare semnificativă a sistemelor umorale de detoxifiere, exprimate prin scăderea capacității albuminei serice de eliminare a toxinelor cu atragerea globulinelor în acest proces. Includerea adsorbentului **Enterosgel** în tratamentul bolnavilor cu CU favorizează reducerea toxemiei și menținerea proceselor de detoxifiere, astfel diminuînd riscul complicațiilor infecțioase și autoimune.

**Tratamentul medicamentos** trebuie individualizat în funcție de evoluția bolii, de severitatea simptomelor, de prezența sau de absența deficitului ponderal și a complicațiilor. Tratamentul medicamentos include: derivații aminosalicilici (ASA),

glucocorticosteroizi, imunomodulatoarele, terapia biologică, antibiotice.

***Derivaţii aminosalicilici***

**Mesalazină**

*Forma de livrare:*

- supozitoare rectale 250, 500mg;
- suspenzie pentru clisme 4g/60ml în flacoane;
- comprimate enterosolubile 250, 500mg;
- comprimate gastrorezistente 250, 400, 800mg.

*Doza:*

- 50-100 mg/kgc/zi, *per os*, 3-4 prize;
- doza maximă - 2,4-4,8 g/zi.

**Sulfasalazina,** la copii cu vîrsta mai mică de 2 ani este contraindicată.

*Forma de livrare:*

- comprimate enterosolubile 500mg.

*Doza:*

- 50-75 mg/kgc/zi, *per os*, 3-4 prize.

***Glucocorticosteroizi***

**Prednisolon**

*Forma de livrare:*

- comprimate 5mg;
- soluţie injectabilă 30mg/ml.

*Doza:*

- 1-2 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
  - ora 8.00 - ½ din doza zilnică;
  - ora 12.00 - ¼ din doza zilnică;
  - ora 14.00 - ¼ din doza zilnică;
  - scădere la 4-6 săptămîni;
  - scăderea dozei se face treptat, cu cîte 2,5 mg la 5-7zile, dar numai degrabă decît 3 zile.
- doza maximă – 40-60mg/zi.

**Metilprednisolon**

*Forma de livrare:*

- comprimate 4, 16mg;
- pulbere parenterală în flacoane 40, 125, 250, 500, 1000mg;
- soluţie injectabilă 8 mg/2ml, 20 mg/2ml, 40 mg/1ml.

*Doza:*

- 1 mg/kgc/zi, *per os*, 2-3 prize;
- doza maximă – 48 mg/zi.

***Remediile Imunosupresive***

**Azatioprină**

*Forma de livrare:*

- comprimate filmate 50mg;

*Doza:*

- 2-2,5mg/kgc/zi, *i/v*, ***apoi***
- 1-2 mg/kgc/zi, *per os*, 2-3 prize.

**6 –Mercaptopurina**

*Forma de livrare:*

- comprimate 50mg.

*Doza:*

- 1-1,5 mg/kgc/zi, *per os*, 2-3 prize.

**Ciclosporina**

*Forma de livrare:*

- capsule 25 mg, 50 mg, 100 mg;
- soluţie injectabilă 50mg/1ml, 250 mg/5ml;
- soluţie buvabilă 100mg/1ml.

*Doza:*

- 4mg/kgc/zi, *i/v*, 10 zile, apoi cîte 2mg/kgc/zi, *per os*.

***Terapia biologică***

**Infliximab**

*Forma de livrare:*

- flacoane 100mg.

*Doza:*

- 3-5 mg/kgc/zi, *i/v*, 1 priză;
- se administrează la 0, 2, 6 săptămîni, ulterior la fiecare 8 săptămîni;
- în caz de răspuns incomplet:
  - doza se poate creşte treptat pînă la 10mg/kgc/zi;
  - intervalul dintre adminstrări se poate reduce pînă la 4 săptămîni.

***Remediile antibacteriene***

**Ciprofloxacină** este contraindicată la copii pînă la 18 ani:

*Forma de livrare:*

- capsule 250, 500mg;
- comprimate 100, 250, 500, 750, 1000mg;
- concentrat pentru perfuzii: 100mg/10ml;
- soluţie perfuzabilă: 100mg/50ml, 200mg/100ml.

**Metronidazol**

*Forma de livrare:*

- comprimate 250, 500mg;
- flacon 5mg în 1ml, 100ml;

– soluție perfuzabilă 0,5% - 100ml.
*Doza:*
- 10-20mg/kgc/zi, *per os*, 2-3 prize.

**ENTEROSGEL** este un adsorbant intetinal și detoxifiant selectiv pe bază de siliciu organic. După administrare crează o peliculă de gel (structură similară cu cea a mucoasei gastrice) pe tot tractul gastroitestinal (stomac, intestinul subțire și intestinul gros), peliculă cu rol de protecție și de adsorbție a toxinelor cu masa moleculară medie (100-1000 unitați atomice de masă sau g/mol).
*Forma de livrare:*
– tuburi cu pastă 225g.
*Doza:*
< 1 an: 5g/zi;
1 an – 7 ani: 15g/zi, *per os*, în 3 prize;
7 – 12 ani: 30g/zi, *per os*, în 3 prize;
>12 ani: 45g/zi, *per os*, în 3 prize.
*Durata tratamentului:*
– minimum 10-14 zile.
***Notă!*** Însă, doza și perioada de administrare a ***Enterosgelului*** se poate dubla sau tripla.

**Tratamentul proceselor de digestie** are în bază administrarea fermenților pancreatici încapsulați în minicomprimate, cu ambalaj ce nu conține gluten dismulat. Unor astfel de cerințe corespund fermenții **Pangrol®10000, 25000, Mezim®forte10000,** care suplinesc optim insuficiența pancreatică, minicomprimatele componente asigurînd preparatului omogenizare eficientă cu bolul alimentar..

Dozarea preparatului este în funcție de vîrsta copilului, caracterul alimentației și gradul de steatoree (vezi „Mucoviscidoza").

**Tratamentul poluării bacteriene**

**Stopdiar (Nifuroxazid)** este un antiseptic intestinal cu spectru larg, care se absoarbe foarte puțin din lumenul intestinal, are acțiune locală, inhibînd flora condiționat patogenă.

**Stopdiar**
*Forma de livrare:*
– comprimate 100 mg N24;
– suspensie buvabilă 220 mg/5ml.
*Doza*
- 2-6 luni: 2,5 ml, *per os*, 2 prize;
- 6 luni – 6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 5 ml, *per os*, 4 prize ***sau***
- 200 mg (2 comprimate), *per os*, 4 prize.

*Durata terapiei:* 7 zile.

**Espumisan®** **(Simeticona)** este un polidimetilsiloxan, ce preîntâmpină formarea bulelor de gaz și provoacă dispersarea celor deja formate în mucus și conținutul gastrointestinal. Gazele eliberate pot să se absoarbe în peretele intestinal, de asemenea să se elimine sub acțiunea peristaltismului intestinal. Acțiunea simeticonei are un caracter pur fizic, el nu participă în reacții chimice și este inert din punct de vedere farmacologic și fiziologic.

**Espumisan®**
*Forma de livrare:*
– 40mg/ml emulsie orală;
– capsule moi (simeticonă 40 mg).
***Notă:*** 1 ml emulsie orală (25 picături) conține 40 mg simecotină și excipienți.
*Doza:*
- *sugari:* 1 ml (25 picături), administrată cu biberonul sau cu linguriță înainte sau după fiecare alăptare.
- *1-6 ani:* 1 ml (25 picături), în 3-5 prize.
- *6-14 ani:* 1-2 ml (25-50 picături) administrată în 3-5 prize zilnice.
- *adolescenți:* 2 ml/zi (50 picături), în 3-5 prize, ***sau***
- *>6 ani:* 2 capsule (80 mg), *per os*, 3-4 prize.

**Tratamentul creșterii exuberante a microflorei condiționat patogene**

*Bifi-form* posedă potențial reglator în raport cu microbiocenoza intestinului subțire (*Bifidobacterium longum BB46*) și colonului (*Enterococcus faecum SF68*), are capsulă acidorezistentă solubilă doar la un pH intestinal de 6,8. *Bifi-form* este adaptat și bine tolerat de copiii de orice vîrstă, nu conține gluten.

**Bifi-form**
*Forma de livrare:*
– capsule enterosolubile.
*Doza:*
- 1 an: 1/3 capsulă, *per os*, 2 prize.

- 1-2 ani: ½ capsulă, *per os*, 2 prize.
- 2-3 ani: 1 capsulă, *per os*, 2 prize.

**Tratamentul metabolismului proteic** prevede administrarea levocarnitinei, un aminoacid ce favorizează oxidarea acizilor graşi, metabolizarea aerobă a glucidelor şi creşte viteza procesului de fosforilare oxidativă.

**Inestom® (L – carnitin)**

*Forma de livrare:*

*Forma de livrare:*

– soluţie orală 1g/10ml N10;

– soluţie injectabilă 1g/5ml N5.

*Doza:*

- < 2 ani: 150 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- 2-6 ani: 100 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize;
- > 6 ani: 75 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize,

*sau*

- < 12 ani: 50-100 mg/kgc/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize;
- > 12 ani: 1-3 g/zi, *i/m, i/v* (timp de 2-3 minute), 3-4 prize.

**Trimetabol®-ul** conţine un complex de vitamine, care joacă un rol de coenzime în metabolismul proteic, glucidic şi lipidic, ajută la fixarea principiilor imediate la nivelul celular.

**Trimetabol®**

*Forma de livrare:*

– pulbere şi solvent pentru solutie orală.

*Doza:*

- <3 ani: 2,5 ml, *per os*, 3 prize.
- 3-6 ani: 5 ml, *per os*, 3 prize.
- >6 ani: 5-10 ml, *per os*, 3 prize.

În cazul malabsorbţiei intestinale secundare, ca consecinţă a lezării mucoasei intestinale este recomandat acidul folic.

**Folacin (Acid folic)**

*Forma de livrare:*

– comprimate 5 mg.

*Doza:*

- nou-născuţi: 0,1 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- < 4 ani: 0,3 mg/zi, *per os*, 3 prize;
- > 4 ani: 0,4 mg/zi, *per os*, 3 prize.

**Reechilibrarea hidroelectrolitică şi nutriţională** necesită aport venos, prin soluţii ce cresc volumul circulant al sîngelui şi suplinesc echivalentul oncotic al plasmei. Unor astfel de condiţii corespunde:

- *albumina 5, 10 %* (5-10 ml/kgc/zi);
- *plasma* 5-10 ml/kgc/zi;
- *Infesol 50, 100.*

**Infesol® 50, 100,** volumul administrat trebuie individualizat.

- 1,5-2,5 g aminoacizi/kgc/zi;
- doza maximă: 60 ml/kgc/zi.

**Tratamentul deficienţelor instalate** prevede administrarea vitaminelor şi microelemetelor (vezi capitolul *„Malabsorbţia vitaminelor şi microelementelor"*).

**Tratamentului chirurgical** prin colectomie se consideră o metodă radicală, la care sunt supuşi majoritatea copiilor, ce dezvoltă rezistenţă la tratament medicamentos, perforaţiile şi stenozele. Cu toate acestea, la fiecare al 4-lea copil operat, locul anastomozei se complică cu procese inflamatorii, foarte greu supuse tratamentului.

***Indicaţii majore şi de urgenţă:***

- perforaţia,
- hemoragia persistentă,
- megacolon toxic,
- ocluzie intestinală,
- forma fulminantă ale bolii.

***Indicaţii recomandabile:***

- evoluţie severă cu durată de peste 3 ani,
- deficit sever de creştere,
- lipsa răspunsului la tratamentul medicamentos,
- prezenţa complicaţiilor locale: abcese pericolice, fistule anorectale, rectovaginale, rectovezicale, prezenţa stenozelor rectale,
- severitatea bolii şi frecvenţa recidivelor alterează profund starea psihică şi calitatea vieţii.

**Evoluţia**

În aproximativ ½ cazuri, CU se caracterizează prin evoluţie cronică, intercalată de remisiuni îndelungate, de ani de zile şi pusee acute, de diferită gravitate, de la forme acute simple, pînă la forme fulminante, care evoluează rapid către deces. Durata

puseelor acute, frecvenţa lor, precum şi intervalul remisiunilor nu pot fi anticipate. Localizarea rectală a maladiei, în 90% din cazuri, are o evoluţie recidivantă, evoluţia este cronică presărată de pusee acute.

**Complicaţiile**

Complicaţiile CU sunt: pseudopolipoza, hemoroizii şi prolapsul rectal, hemoragia digestivă, stenozele colorectale, perforaţia şi fistulizarea, malignizarea, denutriţia şi dezechilibrele hidroelectrolitice, megacolonul toxic precum şi multiple complicaţii sistemice.

***Pseudopolipoza intestinală*** este conside-rată ca cea mai frecventă complicaţie locală a bolii, care apare în formele severe cu evoluţie lungă. Pseudopolipii sunt de dimensiuni variabile şi numeroşi, interesînd îndeosebi colonul transers, cel rectosigmoidian şi rectul.

***Hemoroizii şi prolapsul rectal*** provocaţi de sindromul diareic, hemoroizii sunt destul de frecvent întîlniţi în CU. La bolnavii cu sindrom diareic sever se produce prolapsul rectal ca urmare a scăderii tonusului musculaturii rectale.

***Hemoragia digestivă*** este o complicaţie rară întîlnită în aproxiamtiv 3% din cazuri. Ea apare în formele acute fulminante, care implică mai ales colonul stîng.

***Stenozele colorectale*** sunt mai rar întîlnite decît în BC sunt, de cele mai multe ori localizate (2-3cm), dar pot fi şi difuze (pînă la 30cm). Ele sunt provocate fie de fibrozarea submucoasei, fie de hiperplazia mucoasei, fie de hipertrofia tunicii musculare a colonului. Stenozele sunt mai larg localizate la nivelul rectului şi se produc mai ales în formele cu evoluţie cronică.

***Perforaţia*** poate fi liberă sau acoperită. *Perforaţia liberă* se produce numai în formele fulminante provocînd peritonită generalizată gravă, ca urmare a invadării spaţiului intraperitoneal cu materii fecale. Dar pot fi prezente şi perforaţii acoperite urmate de formarea de abcese pericolonice. Cu cît leziunile sunt mai extensive, cu atît incidenţa perforaţiei este mai mare. S-a constatat că riscul cel mai mare de perforaţie îl au bolanavii la care lezinule interesează colonul în întregime. Megacolonul toxic predispune la perforaţie care, în asemenea cazuri, poate fi multiplă şi localizată, mai ales la nivelul sigmoidului. Este de reţinut că, simptomatologia clasică de perforaţie de organ poa-te evalua uneori mai puţin zgomotos, semnele locale fiind mascate de terapia glucocorticoidă. Această complicaţie este semnalizată totuşi de deteriorarea bruscă şi mascată a stării generale a copilului şi de apariţia simptomatologici abdominale (durere acută).

***Fistulizarea.*** Abcesele pericolonice şi perirectale care iau naştere în urma unor perforaţii acoperite, dar de dimensiuni mici, pot evolua către fistulizare, însă mai rar întîlnite decît în BC. Cînd perforaţia interesează colonul transvers se pot dezvolta fistule gastrocolice sau duodenocolice. Inflamaţia ţesuturilor perirectale şi perianale poate evolua către formarea de abcese locale, care se pot deschide în organele din jur, ca vaginul sau vezica urinară, detrmininînd fistule rectovaginale şi rectovezicale.

***Megacolonul toxic*** constă în dilataţia cută a colnului, calibrul lui ajungînd în medie pînă la 8-10cm pe toată lungimea sa sau numai segmentar, dilataţie care interesează mai frecvent colonul transvers şi, în cazuri grave întreg colonul. Debutul acestei complicaţii este ca regulă brusc, exprimîndu-se clinic prin înrăutăţirea stării generale şi prăbuşirea tensiunii arteriale, apariţia febrei şi instalarea unui meteorism abdominal cu „abdomen mut" la auscultaţie, la car se anexează o stare toxică cu deshidratare şi apatie. Mecanismul de producere al acestei complcaţii nu este pe deplin cunos-cut. Se pare că factorul etiopatogenic principal este reprezentat de lezarea tunicii musculare şi a plexurilor nervoase din peretele colonului, care menţin tonusul normal al acestuea. Această gravă complicaţie se întîlneşte în formele fulminante ale CU. Evoluţia acestei comolicaţii este severă, fiind adesea succedată de perforaţii, hemoragii masive şi septicemie.

***Malignizarea.*** S-a constatat că neoplasml colorectal apare de 30 de ori mai frecvent şi cu 10ani mai devreme la persoanele ce fac CU. Dintre factorii care măresc riscul de malignizare sunt de reţinut: extinderea leziunilor, evoluţie îndelungată (peste 10ani), debut precoce. Se consideră că

severitatea primului puseu de CU constituie un alt factor de risc.

Pentru persoanele cu CU este crescut riscul şi pentru alte tipuri de cancer: anus, intestin subţire.

**Complicaţiile sistemice**

Colita ulceroasă poate evalua cu o multitudine de manifestări extraintestianale considerate de unii autori drept complicaţii sistemice: *articulare* (artrita periferică de tip reumatoid, spondilita anchilozantă, artralgiile nesistematizate, hipocratism digital), *cutanate* (eritem nodos, erupţii eritematoase sau urticariene, acnee, dermatite herpetiforme, eritem polimorf), *oculare* (conjunctivită, uveită, irită, episclerită, cheratită, retinită), *hepatice* (hepatită cronică activă, steatoza hepatică, pericolangita), *renale* (pielonefrita, nefrolitiaza), *pulmonare* (pneumonită, trombembolie pulmonară), *denutriţia şi dezechilibrul hidroelectrolitic.*

**Pronosticul.** Factorii care influenţează negativ prognosticul:

- timpul decurs da la apariţia primelor semne clinice mi mult de 5 ani;
- timpul decurs de la ultima recidivă (mai puţin de 6 luni);
- localizarea procesului în intestinul gros.

Însănătoşirea completă este imposibilă. Respectarea regimului dietetic, a celui medicamentos, precum şi receptivitatea bună la tratament presupune o calitate adecvată a vieţii.

# Boala Crohn

**Definiţie**

***Boala Crohn*** este maladie inflamatorie cronică a intestinului, care poate afecta transmural orice segment al tubului digestiv cu predilecţie pentru partea terminală a intestinului subţire şi gros.

**Epidemiologie**

Incidenţa la copii este în creştere, în Europa de Nord, în 1973, a fost 0,1cazuri, iar în 2003 – 4,6cazuri la 100.000 copii. În America de Nord, în 2011, incidenţa a fost de 3,5 cazuri la 100.000 copii, cu vîrsta de 10-19 ani.

Boala Crohn (BC) se caracterizează prin repartizare bimodală:

- picul I: < 20 ani (vîrsta medie 7,5 ani),
- picul II: 60-80 de ani.

Apartenenţa rasială şi etnică este remarcată de predominarea la rasa albă, nord-europeni, evrei, în special Ashkenazi şi Sepharzi, iar după locul de trai, BC se întîlneşte mai des în zonele urbane, înalt industrializate.

Boala Crohn, în copilărie, afectează ambele sexe, în proporţie aproximativ egală, deşi un deceniu în urmă dominau băieţii (*OMS, 2009*).

**Etiologia** bolii Crohn rămîne nedeterminată, deşi sunt implicaţi mai mulţi factori.

***Factorul genetic*** este asociat cu gena *NOD2/CARD15*, de pe cromozomul 16 ce reglează răspunsul imun. 25% dintre copiii albi au o mutaţie a genei *CARD15*, comparativ cu doar 2% dintre copiii de culoare. Gena *ATG16L1* este asociată cu BC, în special în forma ileală şi este implicată în autofagocitoză, componentă esenţială a răspunsului imun înnăscut. Maladia are transmitere maternă de moştenire, independentă de cromozomul Y.

Predispoziţia genetică este explicată şi prin prezenţa BC la gemeni monozigoţi în 44,4% cazuri, comparativ cu gemenii dizigoţi în 3,8%. 30% din pacienţi diagnosticaţi pînă la vîrsta de 20ani au un istoric familial pozitiv de BC, 18% la vîrsta de 20-39ani şi 13% dupa vîrsta de 40ani. 30-100% din populaţie care au rude de gradul I cu BC riscă sa facă aceaşi maladie; 10-25% din pacienţi diagnosticaţi sunt descendenţi de gr.I ai persoanelor ce suferă de BC, iar 4% din rudele de gradul I riscă să dezvolte maladia la acciaşi vîrstă.

***Factorul infecţios.*** Bacteriile mai frecvent implicate sunt *Mycobacterium paratuberculosis, Listeria monocytogenes*, iar dintre viruşi: Paramixovirusuri (virusul rujeolic).

***Factorul chimic*** este acţiunea beriliului şi zirconiului.

***Factorii iritanţi*** *(siliciul, talcul din pasta de dinţi) şi de iradiere* influinţează inducerea maladiei numai în perioada copilărici.

***Factorul alimentar***: alimentaţia artificială precoce; aditivii alimentari (conservanţii), în special la persoanele genetic susceptibile şi alimentarea iraţională: glucide uşor asimilabile, insuficienţa fibrelor alimentare, deficitul acizilor graşi polinesaturaţi, utilizarea alimentelor de tip *„fast food"*.

***Factorul psihosocial*** (stresul acut, stresul cronic, surmenajul) este tot mai mult discutat ca factor favorizant în etiologia BC.

**Patogeneza**

Patogeneza BC rămîne încă obscură, fiind abordată în prezent ca o corelaţie de modificări genetice şi dereglări imunologice determinate de interacţiunea microflorei enterice cu mucoasa, invocînd lezarea barierei mucoasei intestinale şi dezvoltarea maladiei.

Un stimul antigenic, fie de origine microbiană, fie de origine dietetică, stimulează sistemul imun al mucoasei intestinale.

**Tabelul 1.**

***Clasificarea bolii Crohn, după Vienna şi Montreal, 2005.***

| *CRITERII* | *CLASIFICAREA VIENNA (1996)* | | *CLASIFICAREA MONTREAL (REVIZUIREA VIENNA, 2005)* | |
|---|---|---|---|---|
| ***Vîrsta la momentul diagnosticului*** | **A1** - | <40 ani | **A1** - | **≤ 16** |
| | **A2** - | ≥ 40 ani | **A2** - | **17-40** |
| | | | **A3** - | **>40** |
| ***Localizare*** | **L1** - | Ileonul terminal | **L1** - | **Ileon terminal** |
| | **L2** - | Colon | **L2** - | **Colon** |
| | **L3** - | Ileo-colon | **L3** - | **Ileo-colon** |
| | **L4** - | Tractul GI superior | **L4** - | **Afectarea izolată a tractului GI superior*** |
| ***Pattern evolutiv*** | **B1** - | Non-obstructivă-non-fistulizantă | **B1** - | **Non-obstructivă-non-fistulizantă** |
| | **B2** - | Obstructivă | **B2** - | **Obstructivă** |
| | **B3** - | Fistulizantă | **B3** - | **Fistulizantă** |
| | | | **P** - | **Afectare perianală**** |

***Notă:***

**A1-A3 – (*Age*) Vîrsta;**
**L1-L4 – (*Location*) Localizarea;**
***L4 poate fi adăugat localizării. L1-L3 atunci cînd este prezentă afectarea concomitentă a tractului gastro-intestinal superior.***

**B1-B3 (*Behaviour*) Evoluţia;**
**P – boala perianală concomitentă.**
***p se adauga la B1- B3 atunci cînd există boala perianală concomitentă.**

Inflamaţia mucoasei apare printr-un proces controlat şi protejat (inflamaţie fiziologică) şi, la o gazdă normală, inflamaţia este autolimitată, pe cînd la o gazdă predispusă genetic ori la o persoană cu o „injurie" anterioară a mucoasei, cascada procesului inflamator nu este autolimitată şi producerea continuă de mediatori ai inflamaţiei, prin activarea celulelor imune, conduce la injuria tisulară şi fibroză.

Produsele bacteriene cum ar fi endotoxina (lipopolizaharid), peptidoglican polizaharid şi N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) sunt activatori potenţi ai celulelor inflamatorii. Ţesutul intestinal inflamat conţine o creştere marcată de citokine proinflamatoare (interleukine – IL-1, IL-6 şi IL-8). Aceste citokine au multiple efecte locale ce includ: „recrutarea" celulelor inflamatorii datorită creşterii adeziunii moleculelor celulare la nivelul vaselor; degranularea eozinofilelor şi creşterea producţiei de colagen; inducţia sintezei oxidului nitric în macrofage şi neutrofile; creşterea producerii de colagen; IL-1 şi IL-6 sunt stimuli potenţi ai producţiei hepatice de reactanţi de fază acută. Metaboliţii reactivi de oxigen produşi de neutrofilele participante la răspunsul inflamator local sunt citotoxine potente şi cauza de „injurie" celulară sau de moarte.

Produsele celulelor inflamatorii ca histamina, prostaglandinele şi leucotrienele determina secreţia de clor de către celulele epiteliale, contribuind la producerea diareei.

Celulele mononucleare stimulate care produc citokine proinflamatorii potente – IL-1, produc, de asemenea, antagonistul receptorului IL-1 (IL-Ira) care blochează efectele IL-1 asupra celulelor ţintă.

**Morfopatologie**

Leziunea crohniană poate implica orice segment al tubului digestiv, dar posedă predilecţie pentru segmentul subţire al acestui tract, pe care îl afectează pînă la 80% din cazuri implicîndu-i ileonul în 60%.

Pentru un diagnostic veridic se consideră mai de valoare prezenţa unei inflamaţii transmurale tradusă prin edem şi infiltraţie a straturilor intestinale.

Localizarea granulomului pune la dispoziţie orice strat al intestinului, dar de preferinţă pentru el este cel submucos şi seros. Dimen-siunile şi numărul granuloamelor este direct proporţional cu prognosticul maladiei. Reacţia crohniană poate fi floridă elevînd un răspuns difuz, dar poate fi şi localizată explicată în acest sens de granuloame puţine la număr şi de dimensiuni mici.

**Manifestările clinice** debutează, de obicei, *lent progredient*, sub clinica sindromului intestinului iritabil sau *acut*, sub forma apendicitei acute.

**Forma tipică** (25%) este dominată de *triada clinică clasică*: dureri abdominale (62-95%), pierdere în greutate (43-92%), diaree (52-78%), uneori asociate cu sînge în scaun (49%); leziuni perianale (44%) şi febră (38%).

**Forma atipică** este reprezentată de rectoragie (14-60%); febră (11-68%); dereglări dispeptice; leziuni perianale (16-45%), iar manifestările extraintestinale (15-25%), adesea domină tabloul clinic şi complică diagnosticul.

**Manifestările generale** sunt: starea generală modificată (apatie, oboseală), apetit diminuat, pînă la anorexie, scădere ponderală, însoţit de retard pubertar, febră în 50% dintre cazuri, tulburări de comportament, generate de caracterul cronic al afecţiunii.

**Manifestările digestive** domină tipul clasic al maladiei.

***Durerea abdominală*** ca intensitate poate fi de la moderată pînă la crizele de colică, tenesme sau crampe abdominale, care se micşorează după defecare şi/sau eliminare de gaze. Ca regulă se localizează periombilical sau în regiunea iliacă dreaptă, mai rar - în cea stîngă. La afectarea regiunii superioare a tractului digestiv durerile au sediu în epigastru şi sunt asemănătoare cu cele din ulcerul gastric/duodenal.

***Diareea*** nu se manifestă de la debutul maladiei, ea apare mai tîrziu în perioada de manifestare a semnelor clinice, poartă caracter intermitent, iar uneori chemările imperioase scoală copilul din somn. Poate avea o frecvenţă de pînă la 10 scaune în zi, în mediu constituind 3-5 scaune, de consistenţă păstoasă, aspect albui, uneori cu amestec de mase purulente dar pot conţine şi sînge.

***Scăderea ponderală*** este esenţială în perioadele de acutizare, în perioadele de remisiune copilul poate atinge valorile minim admisibile pentru semenii săi.

***Anorexia*** apare de la debutul maladiei, persistă pe întreg intervalul morbid şi se accentuează în perioada recidivelor. Poate avea diferit grad, dar este proporţională cu intensitatea sindromului algic. În unele cazuri este atît de severă, încît poate fi confundată cu *anorexia mentalis*.

***Leziunile rectale şi anoperineale*** cel mai frecvent sunt desemnate de rectoragii, se asociază paraproctite, fistule şi/sau fisuri anale, condiloame etc.

**Manifestările extradigestive** sunt prezente în circa 40% şi uneori pot domina tabloul clinic. Cele mai frecvente sunt afectările musculo-scheletale, cutanate, oculare, neurologice etc.

***Manifestările cutanate:*** eritemul nodos, piodermia gangrenoasă, stomatita angulară, stomatita aftoasă, acrodermatita enteropatică, alopeţia, candidiaza digestivă, candidiaza urogenitală.

***Manifestările oftalmologice:*** episclerită, sclerită, uveită, iridociclită, conjunctivită, cataractă.

***Manifestările musculo-scheletale:*** artropatia periferică, spondilita anchilozantă, sacroileita.

***Dereglările metabolice:*** osteopenia, osteoporoza.

***Manifestări hematologice:*** anemia feriprivă, anemia $B_{12}$-deficitară, anemia foliodeficitară, anemie hemolitică autoimună, trombocitoză.

***Manifestările hepatobiliare:*** colangita sclerozantă primară, pericolangita, ciroza, steatoza, hepatita granulomatoasă, colelitiaza, tromboza venei porte.

***Manifestările genitourinare:*** nefrolitiază, uropatia obstructivă, fistule enterovezicale, glomerulonefrită, amiloidoză.

***Manifestătrile neurologice:*** neuropatie, musculopatie, vasculopatie.

**Diagnosticul**

Conform recomandărilor *ECCO* examinările inițiale, obligatorii pentru diagnosticul BC sunt:

- *examenul endoscopic (colonoscopie și esofagogastroduodenoscopie), cu biopsii;*
- *irigografia sau tranzitul baritat.*

Prelevarea biopsiilor descoperă circa 11-29% cazuri care pot fi omise la examenul endoscopic.

***Examenul endoscopic*** (*Colonoscopia cu intubare ileală terminală*) vizualizează un tablou endoscopic polimorf, în funcție de manifestările clinice și stadiul procesului inflamator (vezi tabelul 2).

**În stadiul de infiltrație** are loc infiltrarea inflamatorie a straturilor profunde care, împingînd mucoasa intestinală, creează aspect de „drum pavat". Mucoasa este palidă, gălbuie, uneori cu suprafețe ulceroase aftoide, care în centru au un crater, iar pe margini un lizereu roșu intens. Ulcerațiile superficiale pot avea elemente de pseudopolipoză cu depuneri fibrinoase fine. Desenul vascular este prezentat de vase de calibru mare, iar pliurile sunt dilatate, se păstrează cele circulare, dar mai pot apărea și plici noi de felul celor longitudinale care nu se denivelează la insuflațiile cu aer.

**Stadiul fisurilor** este un stadiu distructiv cu fisuri și fistule. Peretele intestinal este rigid, lumenul cu mult redus și mucoasa cu defecte ulceroase diverse:

– *defectele ulceroase dispuse de-a lungul colonului* dau ramificații laterale și confluează creînd un sistem de ramificații fisurale care împreună cu spațiile dintre ele completează relieful de „drum pavat". În fisuri pot fi vizualizate pelicule necrotice, mase purulente, care la presiune pot exterioriza puroi dens colorat în verde murdar.

– *defectele ulceroase masive* cuprind întreg segmentul afectat.

– *defectele ulceroase circulare* implică toate straturile colonului, asemenea defecte lasă aspect de „minus țesut", au margini infiltrate, neregulate, sunt înconjurate de un burelete inflamator, sectoarele dintre aceste defecte își pot păstra aspectul fiziologic, fundul unei asemenea ulcerații este reprezentat de stratul muscular, iar uneori îl poate chiar depăși.

**În stadiul de cicatrici** apar stenoze, care pot avansa pînă la ocluzie intestinală totală. În peretele intestinal există „defecte de pavaj". Mucoasa poate prezenta o regenerare completă, pe alocuri pot fi vizualizate fisuri și elemente de pseudopolipoză. În cazul unor defecte ulceroase masive, mucoasa poate avea defecte ulceroase în fază de remisiune.

**Tabelul 2.**

*Tabloul endoscopic, în funcție de stadiul procesului inflamator*

| Parametri<br>Faza bolii | Faza infiltrativă | Faza fisurilor | Faza de cicatrizare |
|---|---|---|---|
| ***Mucoasa*** | mucoasă palidă<br>nuanță gălbuie | alternarea sectoarelor cu defecte ulceroase, distrucții, fisuri, fistule cu sectoare de mucoasă intactă | regenerare completă pe alocuri pot fi vizualizate orificiile fostelor fisuri și elemente de pseudopolipoză |
| ***Desenul vascular*** | arterii separate<br>uneori dispare | dispare | dispare |
| ***Peretele intestinal, pliurile*** | pliuri dilatate<br>se păstrează pliurile circulare, dar dispar pliurile transversale<br>pot apărea plicile longitudinale, care nu se denivelează la insuflația cu aer | ștergerea pliurilor<br>peretele intestinal cu aspect rigid<br>stadiu distructiv cu fisuri și fistule<br>aspect de „drum pavat" | peretele intestinal cu aspect rigid<br>„defecte de pavaj" |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | aspect de „drum pavat" | | |
| ***Aspectul lumenului*** | lumen stelat | lumen redus, îngustat | lumen îngustat |
| ***Ulceraţii*** | Suprafeţe ulceroase aftoide<br>crater în centru, lizereu roşu intens pe margini<br>Ulceraţiile superficiale: posibil cu elemente de pseudopolipoză depuneri fibrinoase fine | Defecte ulceroase dispuse de-a lungul colonului<br>Defectele ulceroase masive<br>Defectele ulceroase circulare | defecte ulceroase restante în cazul defectelor masive |
| ***Complicaţii*** | Puţin caracteristice | Fisuri:<br>cu pelicule necrotice<br>mase purulente<br>la presiune pot exterioriza puroi dens colorat în verde murdar<br>Fistule | Stenoze:<br>pot avansa pînă la ocluzie intestinală totală |

***Examenul histologic*** se specifică de prezenţa granulomului crohnian *(„granulomul cazeiform", leziune crohniană)*, care poate implica orice segment al tubului digestiv, dar posedă predilecţie pentru segmentul subţire al acestuia, pe care îl afectează în proporţie de pînă la 80%, ileonul fiind implicat în 60% cazuri.

**Granulomul crohnian** este o aglomerare de celule histiocitare cu sau fără celule gigante de tipul celulelor Langhans înconjurate de un lizereu fin de limfocite. Nu are crater de necroză cazeoasă sau populaţie bacteriană specifică. Totuşi, astfel de leziune se atestă la doar 60% din cazuri. Din aceste considerente valoroasă pentru diagnostic este afectarea transmurală a peretelui intestinal – edemul şi infiltraţia straturilor intestinale, mai frecvent cel subseros şi mucos. Dimensiunile şi numărul granuloamelor sunt proporţionale cu prognosticul maladiei.

**Afectarea transmurală** a peretelui intestinal se caracterizează prin edemul straturilor peretelui intestinal, infiltraţie limfohistiocitară, stratul subseros şi mucos sunt mai frecvent implicate.

**Fibroză transmurală** este specifică pentru stadiile avansate, peretele este îngroşat cu formearea stenozelor strînse, extinse şi nondistensibile.

**Ulceraţii aftoide** sunt localizate la baza criptei glandulare, producînd o invazie neutrofilică a criptei, iar ulcerele cresc în suprafaţă şi în profunzime cu invazia mucoasei şi submu-coasei.

**Fisurile** sunt leziuni caracteristice, ce se dezvoltă în baza ulcerelor aftoide; se extind transmural, prin musculară şi seroasă; au ca substrat histologic perforaţiile libere; iar inflamaţia transmurală determină formarea aderenţelor între zonele intestinale inflamate şi structurile adiacente.

**Fistulele** sunt leziuni caracteristice, ce se dezvoltă în urma extensiei fisurilor în organele adiacente.

**Necroza axonală** a nervilor autonomi este o leziune histologică precoce caracteristică.

***Examenul endoscopic (esofagogastroduodenofibroscopia)*** este necesară pentru diagnosticul afectărilor leziunilor tractului digestiv superior.

***Examenul radiologic*** cu bariu se indică în funcţie de stadiul bolii, dar este interzis în fazele acute. În faze iniţiale el relevă rigiditate segmentară şi tabloul de „drum pavat", însoţit de stenoza regiunii terminale a ileonului.

Peristaltica intestnală este abolită sau lipseşte, mucoasa este îngroşată, are suprafaţă rugoasă, conţine ulceraţii, formaţiuni pseudopolipoase. Proximal de regiunea stenozei se observă o dilatare de diferit grad, regiunea stenozată avînd pereţii rigizi.

**Semnele precoce** sunt ulceraţii aftoide (discrete colecţii de bariu înconjurate de un halou radiotransparent); ulceraţiile aftoide sunt deobicei înconjurate de mucoasă cu aspect normal *(nu este patognomonic, se întîlneşte şi în amebiază, shigeloză, sdr.Behcet)*.

**Semnele avansate:** ulceraţii de dimensiuni mari, formă neregulată, stelate sau liniare, profunde şi interconectate, determinînd împreună cu mucoasa normală aspect de *„piatră de pavaj"*. Inflamaţie transmurală şi fibroză, perete intestinal scurtat, îngroşat şi rigid, stenoze lungi şi strînse la nivelul ileonului care alternează cu zone dilatate: *„semnul sforii"*, pseudopolipi, pseudodiverticuli, fistule.

***Irigografia*** face parte din investigaţiile iniţiale, pentru că intestinul subţire poate fi anormal în timp ce ileonul terminal este fără schimbări. Radiologia cu intubare duodenală, bariu contrastant dă informaţii despre extensia posibilelor complicaţii rare: stricturi, fistule interne.

***Examenul ecografic*** este util pentru evo-carea manifestărilor şi complicaţiilor bolii. Examinarea peretelui intestinal denotă îngroşare segmentară a peretelui intestinal, pînă la 10-15mm (norma: 3-4mm) în zona de inflamaţie, cu aprecierea extinderii zonei afectate. Se pot decela inclusiv îngroşarea segmentară a pereţilor intestinali, pereţi intestinali hipoecogeni, dispariţia stratificării parietale (direct proporţională cu avansarea bolii), ulceraţii hiperecogene. Lumen ileal dilatat în fazele iniţiale, apoi poate fi îngustat, stenozat sau fibrozat. Sclerolipomatoză în jurul ansei afectate, iar uneori poate fi determinată hiperemia peretelui intestinal (vizibilă în regim Power-Doppler) şi circulaţie hiperdinamică în artera mezenterică (vizibilă în regim Power-Doppler).

***Hemoleucograma*** ateştă anemie (fierodeficitară sau megaloblastică, sau pernicioasă), leucocitoză cu deviere accentuată spre stînga, eozinofilie, majorarea vitezei de sedimentare a hematiilor, trombocitoză. Pentru diferenţierea sindromului anemic este utilă evaluarea reticulocitelor.

***Testele biochimice*** denotă hipoalbuminemie, disproteinemie, majorarea FA, ALT, AST, bilirubinemiei, ureeei, creatininei, scăderea ferului seric, calciului, fosforului. Pentru diferenţiere trebuiesc colectate glicemia, transferina.

***Examenul sumar al urinii*** se indică pentru diferenţiere diagnostică.

***Materiile fecale la sînge ocult*** pentru depistarea hemoragiilor.

***Examenul coprologic*** arată un scaun acid, cu resturi alimentare nedigerate, leucocite, eritrocite, puroi.

***Coprocultura*** este necesară pentru a exclude o cauză infecţioasă a bolii, precum dizenteria bacteriană.

***Radiografia panoramică a abdomenului*** se efectuează pentru aprecierea ariei de implicare a intestinului şi planificarea intervenţiilor chirurgicale.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare în ser (*Giardia Lamblia, Toxocara, Ascaride, etc.*).

***Testele serologice*** sunt necesare pentru excluderea iersiniozei, chlamidiazei etc.

***Testele imunologice*** sunt relevante dacă se apreciază: proteina C-reactivă, complexele imune circulante (CIC), factorul reumoatoid, ANA, ANCA, ASMA.

***Examenul ecografic al rinichilor*** pentru decelarea schimbărilor nefrourinare.

***Radiografia radiocarpală*** arată vîrsta osoasă şi permite compararea acestea cu cea biologică.

***Osteodensitometria*** pentru aprecierea gradului demineralizării osoase şi pentru aprecierea de tratament şi monitorizare.

***Determinarea hormonilor de creştere*** (somatotropina, LH, FSH) şi ***hormonii tiroidieni*** (T3, T4, TSH).

***Enterocapsula*** reprezintă cea mai nouă achiziţie diagnostică pentru cercetarea intestinului subţire. Fiind de dimensiunile unei capsule de medicament, se înghite şi transmite imagini din tubul digestiv cu ajutorul unui sistem „cordless". Examinarea este contraindicată în suspiciunea stenozei digestive.

**Diagnosticul diferențial** este dificil, inițial se efectuează diferencierea manifestărilor clinicie aparente, ulterior se departajează boala Crohn de colita ulceroasă (vezi „Colita ulceroasă"), și în final sunt diferenciate formele clinice ale bolii Crohn (vezi tabelul 4).

**Tabelul 4.**

*Diagnosticul diferențial între diferite forme ale BC la copii*

| MANIFESTĂRI CLINICE FORMA BOLII | *LOCALIZARE GASTRO-DUODENALĂ* | *JEJUNOILEITĂ* | *ILEITĂ* | *ILEOCOLITĂ* | *COLITĂ GRANULOMA-TOASĂ* |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Frecvența afectării*** | *1,4 – 19 %* | - | *25 – 40 %* | *40 – 50 %* | ***10 – 30 %*** |
| ***Localizarea inflamației*** | Stomac, duoden | Jejun, ileon | Ileon | Ileon, colon | Colon |
| ***Dureri abdominale*** | Slab pronunțate | De la ușoare la intense, crampe după ingerarea alimentelor | Caracteristice | Crampe, în cadranul inferior drept al abdomenului sau periombilical | Slab pronunțate |
| ***Diaree*** | Puțin caracteristică | Caracteristică | Caracteristică | Caracteristică | Caracteristică |
| ***Pierdere în greutate*** | Caracteristică | Mai puțin caracteristică | Caracteristică | Semnificativă | Mai puțin caracteristică |
| ***Rectoragie*** | Puțin caracteristică | Puțin caracteristică | puțin caracteristică | Puțin caracteristică | Caracteristică |
| ***Alte manifestări digestive*** | Inapetență, greață, vomă | Mai puțin caracteristice | Mai puțin caracteristice | Mai puțin caracteristice | Mai puțin caracteristice |
| ***Complicații*** | Mai puțin caracteristice | Fistule | Fistule, abcese în cadranul inferior al abdonenului | Mai puțin caracteristice | Abcese, fistule, ulcere perianale, leziuni cutanate, implicare articulară. |

**Tratamentul medicamentos** prevede respectarea criteriilor elaborate de către ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*), conform cărora, înainte să se inițieze tratamentul este necesar de stabilit diagnosticul de BII, de apreciat severitatea procesului, localizarea acestuia și extinderea lui.

Pentru obiectivizarea stadiului și gravității bolii se utilizează indexul de activitate. La moment sunt propuși mai mulți indici de activitate, dar nici unul din ei nu a fost unanim acceptat. Pentru copii au fost propuse mai multe modalități, dintre care mai acceptat se consideră indicele lui Harms (1994) denumit și PCDAI (*Pediatrics Crohn Deasease Activity Index*) după Harms, 1994 (vezi tabelul 5).

**Tabelul 5.**

*Indicele PCDAI (Pediatrics Crohn Deasease Activity Index), după Harms, 1994.*

| NR | MANIFESTĂRI CLINICE/PARACLINCE | PARAMETRI | PUNCTAJ |
|---|---|---|---|
| 1. | Dureri abdominale | Absente | 0 |
| | | Uşoare, nu afectează activitatea cotidiană | 5 |
| | | Intense, cu afectarea activităţilor, nocturne | 10 |
| 2. | Numărul de scaune în zi | 0-1, lichide, fără sînge | 0 |
| | | 2, semiformate, cu striuri, sau 2-5 scaune lichide | 5 |
| | | Hemoragii abundente sau mai mult de 6 scaune lichide | 10 |
| 3. | Starea generală | Bună, activităţi nelimitate | 0 |
| | | Gravitate medie, ocazional se afectează activităţile | 5 |
| | | Gravă, limitarea frecventă a activităţilor | 10 |
| 4 | VSH | pînă la 20 mm/h | 0 |
| | | 20 – 50 mm/h | 2 |
| | | peste 20 mm/h | 5 |
| 5 | Nivelul albuminei | ≥35g/l | 0 |
| | | 31–34g/l | 5 |
| | | ≤30g/l | 10 |
| 6 | Hematocritul | | |
| 6.1 | Copii de sub 10 ani | >33 | 0 |
| | | 28-32 | 2 |
| | | < 28 | 5 |
| 6.2 | Fete 11-19 ani | >34 | 0 |
| | | 29-33 | 2 |
| | | < 29 | 5 |
| 6.3. | Băieţi 11-14 ani | >35 | 0 |
| | | 30-34 | 2 |
| | | < 30 | 5 |
| 6.4. | Băieţi 15-19 ani | >37 | 0 |
| | | 32-36 | 2 |
| | | < 32 | 5 |
| 7. | Greutatea | Curbă ponderală în creştere sau stagnantă. | 0 |
| | | Greutate stagnată, retard de 1-9% | 5 |
| | | Retard ponderal > 10 % | 10 |
| 8. | Abdomenul | Nu sunt mase abdominale, nici durere la palpare | 0 |
| | | Dureri la palpare sau mase dureroase la palpare | 5 |
| | | Dureri la palpare, contracturi abdominale, mase definite | 10 |
| 9. | Afectare perirectală | Fără afectare sau papiloame cutanate | 0 |
| | | 1-2 fistule indolore, cu drenaj | 5 |
| | | Fistule active, cu drenaj, dureri la palpare sau abces | 10 |
| 10. | Manifestări extraintestinale | Absente | 0 |
| | | Un semn | 5 |
| | | Peste două manifestări | 10 |
| 11. | Talia | | |
| 11.1 | Se completează la stabilirea d-culuі | Scădere de < 1 scară (1 scară = 2 percentile) | 0 |
| | | Scăderea cu 1-2 scări | 5 |
| | | Scăderea > 2 scări | 10 |
| 11.2 | Se completează după | > - 1 DS (deviere sigmală) | 0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | tratament (viteza creşterii) | < - 1 DS > - 2 DS | 5 |
| | | > - 2 DS | 10 |
| **Scorul total (1-100 p)**<br>**PCDAI > 30 – maladie gravă;**<br>**PCDAI < 30 >11 – maladie uşoară;**<br>**PCDAI <0-10 – remisie clinică.** | | | |

**Conduita terapeutică**

Tratamentul medicamentos al bolii Crohn la copii presupune o strategie ***stepp-up***. Deşi, studiile recente (2011), sugerează, ca utilizarea ca primă treaptă a terapiei biologice (Infle-ximab) este mai eficientă şi că strategia ***stepp-down*** constituie o provocare pentru gastroenterologii pediatri.

În **evoluţia uşoară**, cînd afectarea include segmentul dintre regiunea ileocecală şi rect sunt indicaţi derivaţii salicilici (*Mesalazol, Sulfasalazină, Salofalk, Rowasa, Pentasa, Asacol*).

**În evoluţia moderată şi severă** a bolii medicaţia de elecţie sunt glucocorticosteroizi (*Prednisolon, Metilprednisolon*). Dacă timp de 7 zile efectul curativ lipseşte, tratamentul se ajustează cu imunosupresoare (*Azatioprină, Ciclosporina A, 6-Mercaptopurină*), iniţial *parenteral*, ulterior se administrează *per os*.

Ca alternativă pentru susţinerea remisiunii poate fi utilizat şi *Metotrexat*:

- 15 mg/m$^2$ max – 25 mg/săptămînă, dar în centrele specializate, cu experienţă de administrare.

Ameliorarea survine doar după 4-5 luni, perioadă în care este necesară adminstrarea terapiei de susţinere cu acid folic (Folacin).

***Antibioterapia*** se asociază în cazurile de complicaţii septice prin administrarea de Ciprofloxacină, iar în cazurile de afectare a colonului – derivaţii imidazolici (Metronidazol).

**Tratamentul chirurgical** este indicat în cazurile:

- preadolescenţii cu deficit de creştere;
- maladia este limitată la ileonul terminal;
- lipsa răspunsului la tratamentul medicamentos;
- prezenţa complicaţiilor (perforaţii, hemoragie, ocluzie intestinală, abcese, fistule, megacolonul toxic, etc.)

*Tratamentul chirurgical* prevede rezecţia ileonului terminal cu anastomoză termino-terminală Toate intervenţiile chirurgicale sunt cruţătoare, deoarece în circa 60–70% cazuri este posibilă o recidivare în locul anastomozei. Cu toate acestea, recidivele maladiei după 5 ani de intervenţie chirurgicală survin la 50% din copii.

**Evoluţia**

Boala Crohn este o maladie cu o evoluţie cronică, progredientă, cu perioade de remisie şi recidive.

**Complicaţiile**

Spre deosebire de CU, BC nu cunoaşte cazuri de evoluţie fulminantă, fiind în schimb deţinătoarea unor complicaţii severe: megacolonul toxic – complicaţie rară dar severă; obstrucţie (8-40%) după fisuri, flegmoane, aderenţe, polipoză, calculi biliari, limfoame; stricturi, stenoze (30-50%), afectare perianală (25-50%), osteoporoză (11-50%), hemoragie masivă (1%). Deficit de talie şi masă, reţinerea dezvoltării pubertare (debutul bolii în prepubertate).

Fistule (26-48%) externe: enterocutanate şi fistule interne: enteroenterice, enterovezicale, enterovaginale, dintre care fistulele rectului se întîlnesc în 15-35 % cazuri.

Abcese datorită fistulelor şi perforaţiei: periintestinale, cu localizare în bazinul mic şi hepatice.

Malabsorbţie (la afectarea intestinului subţire), în funcţie de sediul leziunii: ileonul terminal (deficienţa vitaminei B12); duoden: deficit de fier, adenocarcinom.

**Pronosticul**

Însănătoşirea completă este imposibilă. Respectarea regimului dietetic, medicamentos precum şi receptivitatea bună la tratament presupune o calitate adecvată a vieţii, iar factorii ce influenţează negativ prognosticul sunt:

- *timpul decurs da la apariţia primelor semne clinice mai mult de 5 ani;*
- *timpul decurs de la ultima recidivă – mai puţin de 6 luni;*
- *localizarea procesului în intestinul gros.*

Riscul pentru cancerul de colon este crescut în cazul bolii cu o durată mai mare de 10ani; afectarea colonului în întregime, astfel încît riscul este direct proporţional cu durata şi aria de afectare. Conform datelor înregistrate fiecare al 10-lea afectat (10%) face cancer de colon, dar totodată riscul este crescut şi pentru alte tipuri de cancer: anus, intestinul subţire.

# Sindromului intestinului scurt

**Definiţie**

***Sindromul intestinului scurt*** este determinat de o malabsorbţie intestinală apărută în urma rezecţiei chirurgicale a unui segment din intestin.

**Epidemiologie**

Procesările statistice privind prevalenţa acestui sindrom sunt greu estimabile. Dar considerînd perfecţionarea tehnicilor chirurgicale şi celor de nutriţie parenterală/enterală, putem afirma că sindromul intesunului scurt, actualmente, are premise pentru incidenţă mult mai rară.

**Etiologie**

De regulă, sindromul intestinului scurt este consecinţa unei intervenţii chirurgicale vital importante. Dacă la adult multiplele cauze ale acestui sindrom sunt dictate de rezecţii intestinale generate de procese ce compromit vascularizaţia intestinală (tromboză sau embolia arterei mezenterice superioare, tromboza venei mezenterice, volvulus intestinal, hernia strangulată cu necroza intestinală), apoi la copil acestea predilecte sunt prezentate de: volvulus intestinal secundar malfixaţiei şi malrotaţiei, atrezie intestinală, defecte ale peretelui abdominal, boala Hirschprung cu implicarea intestinului subţire, enteropatia necrotizantă. Atît la copil cît şi la adult, o condiţie etiologică frecventă sunt şi maladiile inflamatorii nespecifice ale intestinului, în special maladia Crohn, cu implicare extinsă şi evoluţie recidivantă.

Alte cauze sunt traumatismele abdominale cu rezecţii intestinale şi erorile chirurgicale (anastomoză gastroileală, *by-pass* jejunoileal sau jejunocolic etc.), tuberculoza intestinală stenozantă, tumori intestinale primare sau tumori abdominale cu interesarea intestinului, enteropatie de iradiere cu evoluţie stenozantă.

**Patogeneza**

Mecanismele patogenetice ale acestui sindrom sunt relevate de însuşi termenul „intestin scurt", exprimat prin malabsorbţie globală (nutrienţi, apă, electroliţi) sau selectivă dominată de reducerea suprafeţei absorbtive a jejunului şi/sau ileonului.

Expresivitatea acestor mecanisme este modelată de mai mulţi factori: sediul şi extensia rezecţiei, excluderea valvulei ileocecale, rezecţia colonului, anastomozele aplicate, starea anatomică, poluarea bacteriană a intestinului restant.

Absorbţia anumitor principii nutritive este localizată în anumite segmente intestinale, în care se conţin sisteme (proteine) de transport specifice, de aceea, considerînd valoarea diferită a segmentelor intestinale în procesul de absorbţie, sediul segmentului rezecat determină în mare parte manifestări malabsorbtive şi semne clinice particulare Astfel, în duoden şi în jejunul proximal (primii 10 cm) se conţin mecanisme de transport specifice pentru Fe, folaţi, Ca, Mg, P. Tot aici se absorb în jur de 80% din proteine, lipide, carbohidraţi, vitamine liposolubile şi minerale. De aceea rezecţia duodenului sau *by-passului* său presupune manifestări clinice şi paraclinice datorate unor deficite selective (hipocalciemie cu fracturi patologice, dureri osoase, parestezii, hiposideremie, hipfolatiemie cu anemie hipocromă/macrocitară etc). Suplimentar, malabsorbţia Ca şi Mg poate fi şi secundară, datorată malabsorbţiei vitaminelor liposolubile (D) şi sau precipitării în lumenul intestinal a acizilor graşi sub forma săpunurilor insolubile.

Ileonul este sediul sintezei şi eliberării hormonilor gastroduodenali (secretina, colecistochinina, enteroglucagonul, peptidul inhibitor YY etc.) denumiţi şi „frîna ileală" *(ileal hrake)*. Avînd în vedere acţiunea complexă a acestora, rezecţia ileală este urmată de golire gastrică precoce, micşorarea timpului de tranzit intestinal, dereglarea

circulației enterohepatice a acizilor biliari, schimbarea secreției pancreatice, la fel, malabsorbția vitaminei $B_{12}$.

Aproximativ 50% dintre pacienții cu rezecție intestinală extinsă dezvoltă de timpuriu hipersecreție gastrică tranzitorie cu hipergastrinemie, care poate fi explicată prin scăderea catabolismului intestinal al gastrinei și/sau pierderii prin rezecție a unui factor intestinal care inhibă efectul gastrinei față de celulele acido-secretante. Deci, trebuie să menționăm că manifestările malabsorbive din intestinul scurt se datorează nu numai reducerii suprafeței de absorbție, dar direct și efectelor hipergasninemiei: injurie epitelială directă, inactivarea enzimelor pancreatice (lipazei) în mediul acid, de împiedicare a formării micelilor și a malabsorbției de lipide.

La nivelul ileonului distal mai este absorbita și ciancobalamina, de aceea la excluderea sediului receptorilor specifici pentru absorbația aceștiea va apărea și anemia B12 deficitară cu maduvă megaloblastică.

În segmentul colic al intestinului se absorb: apa, electroliții, acizii grași, cu lanț scurt, din aceste considerente rezecția colonului determină dearee lichidă severă cu deshidratare si diselectrolitemie(hiponatriemie și hipokaliemie). Rezectia de colon și/sau anastozomele inadecvate, hemicolectomia dreapta cu rezecția intistinului subțire sau anastomozele intestinului restant cu colonul transvers accentuează sindromul diareic și pierderile hidroelectrolitice, iar anastomozele joase cu colonul descendent sau sigma determină dezechilibrare, hidroelectrolitice majore.

În evoluția sindromului de intestin scurt, un rol aparte îl are păstrearea (conservarea) valvulei ileocecale. Acest elemente intestinal are funcție de barieră mecanică și bacteriană. Îndepartarea ei în cursul rezecțiilor intestinale va fi responsabilă nu numai de scăderea timpului de transit intestinal și de colonizarea bacteriană a intestinului subțire, care determină deconjugarea sărurilor biliare și subsidiary – malabsorbația lipidelor și a vitaminilor liposolubile. Vis-a-vis de aceasta, miclofora condiționat patogenă, fiind în exces, este cauza unui consum majorat de folații și de vit.B12 invariabil agravează semnele malabsorbtive.

**Extensia rezecției**

Consecințele malabsorbției corelează direct proporțional cu marimea segmentului intestinal rezecat și, deoarece lungimea intestinului variază individul, mai importantă se prezintă lungimea intestinului restant și capacitatea funcțional-anatomică a acestuia. Astfel rezecțiile intestinale de pînă 40-50% din lungime, cu prezervarea segmentelor nutrițional specifice (duoden și jejun proximal, ileon terminal) și valvei ileocecale, sunt tolerate bine, fără consecințe nutriționale semnificative. Rezecțiile intestinale extinse, de peste 70-75% de lungime determină o pan – malabsorbție severă, greu de corectat. Astfel de situații sunt însoțite de reducerea suprafeței de absorbție și, concomitant, dispariția echipamentului enzimatic din „bordure în perie", necesar digestiei finale (peptidase, dizaharidaze). Severitatea acestora este în funcție de mai mulți factori printre care: lungimea segmentului de intestin exclus, starea funcțională a intestinului restant(conservat), precum și de capacitățile de adaptare a acestuia.

Rezecțiile intestinale sunt urmate de modificări adaptive morfologice și funcționale. Epiteliul intestinului restant este supus unor modificări care îi permit să-și amplifice funcția absorbtivă: se hipertrofiază vilozitățile intestinale, se alungesc criptele glandulare, se accelerează rata de proliferare și migrarea vilozitară a enterocitelor ( expansiunea populației enterocitare ). Adaptarea morfofuncțională complexă a inestinului se realizează într-o perioadă de la 6 la 12 luni și este influențată de caracterul nutriției ( există referiri pentru reluarea cît mai precoce a alimentatiei orale ); stimularea secreției biliopancriatice; acțiunea trofică a hormonilor intestinali (CCK, secretina, enteroglucagon) sau a altor factori trofici ( factorul epidermal de creștere, factorul de eliberare a hormonului de creștere – samatocrinină); efectul poliaminelor( putresceina, spermedina, spermina); intervenția unor factori umorali; creșterea debitului sangvin la nivelul intestinului residual. Din punct de vedere funcțional, la

nivelul intestinului restant, după rezecţiile proximale, are loc creşterea procesului absorbtiv datorat mai curînd creşterii numărului de celulele absorbtive decît creşterii capacităţii absorbtive a enterocitelor. Mecanismele adaptive permit o amplificare a funcţiei absorbtive de pînă la 50%. Astfel de fenomene adaptive pot dura de la cîteva luni la un an şi sunt mai evidente la nivel ileal. În general, se tolerează bine o rezecţie intestinală de 25-35%, rezecţia a 50% din intestine produce manifestări malabsorbtive severe, iar cea de peste 70% se consideră invalidizantă sau soldată cu o letalitate înaltă. Totuşi, pentru prevenirea dezvoltării sindromului de intestine scurt, (conservarea) în timpul intervenţiilor chirurgicale este esenţială protejarea a cel puţin 100 cm de jejun proximal.

Astfel, starea anatomică a intestinului restant este de importanţă maximă pentu posibilităţile de compensare, în special în maladia Crohn, limfomul intestinal etc.

Avînd în vedere segmentul intestinal exclus din absorbţie precum şi extinderea rezecţiei intestinale pot ti individualizate sindromul diareic şi hiperoxalaturia. Explecînd diareea, trebuie de spus că colonul restant acţionează ca „economizator caloric". În acest sens o importantă sursă de energie sunt acizi graşi cu lanţ scurt rezultaţi din fermentarea bacteriană în colon a hidraţilor de carbon neabsorbiţi intestinului subţire. Mai mult ca atît, producţia şi absorbţia în colon a acizilor graşi cu lanţ scurt stimulează absorbţia sodiului şi a apei reducînd volumul fecal şi preîntîmpinînd exteriozarea diareei.

În sindromul intestinului scurt elementul major este diareea datorată mecanismelor multiple: scăderea timpului de tranzit intestinal prin reducerea lungimii şi afectarea funcţiei motorii, creşterea osmolarităţii conţinutului intestinal datorită malabsorbţiei, stimularea secreţiei de apă şi electroliţi la nivel colonic prin malabsorbţia acizilor biliari (rezecţii ileale) sau deconjugarea bacteriană a sărurilor biliare (colonizare bacteriană), malabsorbţia lipidelor în rezecţiile ileale extinse (steatoree), scăderea capacităţii de absorbţie a apei şi electroliţilor la nivel colonic (rezecţii colonice asociate). Astfel, în sindromul intestinului scurt diareea poate avea origine hidroxiacidă, steatoreică, colereică sau uneori poate fi mixtă - prin sumarea mecanismelor patogene.

***Diareea hidroxiacidă*** apare în rezecţiile de peste 100 cm. La originea ei se află concentraţia crescută de acizi graşi cu lanţ lung, neabsorbiţi în intestinul subţire şi care ajunşi în colon sub acţiunea bacteriană (Pseudomonas, Clostridium, Streptococcus fecalis) se hidroxilează. Avînd efect secretagog, ulterior, cresc permeabilitatea mucoasei colice, activitatea adenilatciclazei-AMPc care stimulează secreţiile anionice.

***Steatoreea*** apare în rezecţiile intestinale extinse (de peste 100 cm) şi se datorează dezintegrării circulaţiei enterohepatice a acizilor biliari, formării dificile a micelilor şi, desigur, a pierderii lipidelor cu masele fecale.

***Colereea***, la fel corelează cu lungimea segmentului ileal rezecat prin excluderea sediului receptorilor specifici pentru absorbţia acizilor biliari. Ea apare în rezecţiile ileale ce nu depăşesc 100 cm măsuraţi proximal faţă de valvula ileocecală. Din punct de vedere etiopatotogic pierderea acizilor biliari prin ridicarea mecanismului *feed-back* inhibitor este urmată de creşterea fracţiei sintezei hepatice, care este eficientă pentru a menţine *pool-ul* acizilor biliari, astfel încît concentraţia de acizi biliari în lumenul intestinului subţire proximal se menţine deasupra concentraţiei micelare fiziologice, iar formarea de miceli nefiind semnificativ perturbată, steatoreea va fi absentă sau moderată. Acizii biliari malabsorbiţi posedă asupra mucoasei intestinale şi efect cataractic direct. Astfel, întreruperea circuitului entero-hepatic al acestora, scăderea stocării lor şi suprasaturarea cu colesterol a bilei generează fenomenul de bilă litogenă. Din aceste considerente, incidenţa litiazei biliare la copiii cu rezecţie ileală este de 2-3 ori mai mare comparativ cu lotul martor. Deşi din punct de vedere teoretic se aşteaptă predominanţa litiazei biliare colesterolice, totuşi după rezecţie ileală se întîlnesc calculi pigmentari şi radioopaci cu conţinut înalt de Ca.

***Hiperoxalaturia şi nefrolitiaza oxalică*** la copiii cu rezecţii intestinale, comparativ este crescută, astfel, prezenţa hiperoxalaturiei este semnalată la 60% dintre copii. Mecanismul este explicat prin creşterea

permeabilității mucoasei intestinale, mediată de acizii grași și biliari precum și de eliberarea oxalaților din complexele insolubile cu Ca formate în cadrul procesului de saponificare a Ca, cu acizii grași malabsorbiți. La acestea se pot adăuga și factorii locali renali, prezenți la copiii cu diaree exprimată: scăderea concentrației factorilor stabilizatori ai Ca (fosfatul și citratul) și scăderea debitului urinar.

În mecanismul patogenetic își aduc contribuția și complexele imune circulante, care conțin antigene bacteriene derivate din flora bacteriană a intestinului subțire restant sau a anselor oarbe, cu incidență crescută la subiecții cu structură genetică particulară, la purtătorii de antigene HLA $DR_3$ sau $DR_4$. Bolile produse prin complexe imune cuprind poliartrita, ulcerațiile mucoase, vasculita retiniana, tromboflebita, erupții cutanate, nefrita interstițială focală, anemie hemolitică, afecțiuni hepatice (de la steatoză produsă prin deficit nutrițional pînă la ciroză).

**Manifestările clinice** ale rezecțiilor intestinale pot varia de la forme asimptomatice pînă la forme de malabsorbție severă. Semnele clinice ale sindromului sunt comune celor de malabsorbție, iar severitatea lor depinde direct de extensia și de sediul rezecției. Dintre semnele caracteristice pot fi specificate diareea, hipersecreția gastrică acidă, ulcerul gastric și duodenal, litiaza biliară, litiaza renală (oxalică).

Semnele clinice pot fi subdivizate în trei faze: *precoce, intermediară și tardivă*, însă indiferent de perioadă, diareea rămîne manifestarea majoră și simptomul principal al maladiei.

***Perioada precoce*** aparține intervalului postoperatoriu. În primele zile postrezecție, diareea este masivă și poate depăși 51/24 h, în special dacă s-a asociat și rezecția colonului. Deshidratarea și pierderile hidroelectrolitice se manifestă prin sete, ameteli, slăbiciune, fatigabilitate, astenie, semne de hiperexcitabibitate neuromusculară. La 1/2 din copii poate apărea echivalentul clinic al hipersecreției gastrice și hipergastrinemiei: ulcere, dehiscența suturilor, agravarea diareii.

***Perioada intermediară*** este dominată de semnele subiective și obiective ale panmalabsorbției; retard ponderal, fatigabilitate, astenie fizică, psihică, hipotrofie/hipotonie musculară, edeme hipoproteice. Cu timpul, se instalează manifestările clinice caracteristice deficitelor specifice (Ca, Mg, vitamine liposolubile, Fe, folați).

***Perioada tardivă*** corespunde unui echilibru metabolic relativ cu persistența în grade variate a diareii și steatoreii. De cele mai dese ori acestea se atenuează, curba ponderală se stabilizează (la un nivel inferior celui anterior rezecției), iar deficitele nutriționale sunt mai puțin evidente (prin adaptare intestinală).

**Examenul obiectiv** evidențiază cicatrice postoperatorie, uneori mutilante, în special la copiii ce au dezvoltat postoperatoriu hipersecreție gastrică hipergastrinemie cu dehiscența suturilor. În faza intermediară și tardivă sunt prezente semnele obiective ale sindromului malabsorbtiv: caşexia, pigmentarea cutanată, purpură, sindrom anemic, semne de neuropatie periferică, manifestări de mielopatie prin deficit de vit. B, alte semne de deficit vitaminic și al microelementelor: dermatita și hipogeuzia (deficiența de Zn).

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma și testele biochimice*** au manifestări destul de evocatoare și pot fi indicate pentru determinare chiar de la prima linie de conduită diagnostică. Aceste examinări reflectă sechele biologice ale malabsorbției globale și sau selective, care sunt expuse la capitolul malabsorbție.

***Testul cu D-xiloză și testul de toleranță orală cu lactoză*** pot aprecia extensia și consecințele rezecțiilor proximale.

***Testul Schilling, examinarea coproparazitologică și testele respiratorii cu acizi biliari*** pot confirma îndepărtarea ileonului, la fel evidențiază prezența diareei apoase în faza precoce, după care urmează sindrom diareic cu deficit de utilizare digestivă pentru toate liniile.

***Examenul radiologic baritat descendent*** al intestinului subțire cuantifică cu aproximație lungimea intestinului restant precum și modificările adaptative.

***Radiografia radiocarpală*** evidenţiază osteopatia carenţială.

***Jejunoscopia*** remarcă malabsorbţia intestinală, dar pune în evidenţă şi ulcere gastrice şi/sau duodenale.

***Colonoscopia*** poate evidenţia leziunile intestinale, în caz de BII, prezenţa polipilor.

***Irigografia*** face parte din investigaţiile iniţiale, ce pune în evidenţă atît intestinul subţire, cît şi cel gros.

***Examenul ecografic*** poate detecta litiază biliară, litiază urinară oxalică.

**Diagnosticul diferenţial** nu ridică probleme deosebite întrucît circumstanţele de instalare a malabsorbţiei nu pun alte probleme de diagnostic. Totuşi diferenţierea se face cu alte afecţiuni ce determină sindrom panmalabsorbtiv: boala celiacă, boala Whipple, boala Crohn, limfom intestinal, în insuficienţa pancreatică etc. sau deficitele selective: osteoporoza/osteomalacia, sindrom anemic, sindrom hemoragipar. În toate aceste situaţii anamnesticul morbid prin prezenţa în antecedente a unei intervenţii chirurgicale pe intestin este esenţial.

**Tratamentul** are ca scop controlul sindromului diareic şi corecţia deficitelor nutriţionale (vezi „Malabsorbţia intestinală").

*Tratamentul chirurgical* este recomandat în eşecul terapiei medicamentoase şi manipulărilor dietetice, fiind cunoscute o serie de proceduri chirurgicale destinate prelungirii timpului de tranzit intestinal şi amplificării absorbţiei.

*Transplantul intestinal* a condus la ameliorarea funcţiei intestinale în cazuri selecţionate.

**Evoluţia. Complicaţiile** legate de evoluţia malabsorbţiei din intestinul scurt sunt: litiaza biliară, sindroamele de disfuncţie ileală (malabsorbţia vitaminei B, steatoreea şi colereea, hiperoxalaturia şi litiaza oxalică, acidoza lactică, complicaţiile legate de *by-pass*-ul jejunoileal.

*Complicaţiile legate de intervenţiile de* by-pass. Acidoza lactică apare la subiecţii cu rezecţii extinse sau *by-pass* jejunoileal şi se datorează degradării hidraţilor de carbon neabsorbiţi de către flora bacteriană anaerobă din colon: Lactobacilus, Eubacterium, Bifidobacterium. Se manifestă prin confuzii, stupoare, alterarea personalităţii. Explorarea biologică evidenţiază o acidoza metabolică cu creşterea concentraţiei serice de D-lactat.

**Pronosticul** sindromului de intestin scurt depinde de extensia şi sediul rezecţiei, precum şi de capacităţile adaptive ale intestinului restant. El este relativ bun la o excludere de pînă la 40% şi păstrarea duodenului, porţiunii proximale a jejunului, jumătăţii distale a ileonului şi a valvulei ileocecale. Extirparea a 2/3 distale a ileonului şi a valvulei ileocecale determină diaree şi malabsorbţie, iar rezecţiile ce depăşesc 50% din intestinul subţire sunt însoţite de malabsorbţie severă. Rezecţiile de peste 70% au un indice înalt de letalitate.

# Boala Whipple

**Definiţie**

**Boala Whipple** este o afecţiune infecţioasă, multisistemică, indusă de *Tropheryma whippley*, manifestată prin malabsorbţie intestinală severă.

*Sinonime:* lipodistrofia intestinală, lipofagia granulomatoasă, hiladenectazia mezenterială, lipogranulematoza mezenterială.

**Epidemiologie**

În 1907, George Hoyt Whipple a semnalat primul caz de boală Whipple, la un pacient care prezenta malabsorbţie, adenopatii şi artrită, iar post-mortem prezenţa macrofagelor spumoase. Însă, Whipple n-a ştiut că Allkin şi Hem, în 1895, au descris clinica maladiei date. Din 1907 pînă în 1985 au fost raportate 596 cazuri, însă este sugerat că pentru fiecare caz diagnosticat de boală Whipple există încă 2-3 cazuri neraportate.

Geneza infecţioasă, afirmată de eficienţa antibioticelor, a fost menţionată pentru prima dată de către Paulley, în 1952, iar Sieraky et al., în 1958-1960 a susţinut ipoteza afectării multisistemice, stabilind prezenţa macrofagelor spumoase în toate organele. În 1985, Silva et al. au recunoscut agentul bacterian, fiind numit *Tropheryma whippley*.

La nivel mondial anual sunt raportate mai puţin de 10 cazuri, cu preferinţă geografică pe continentul Sud-American, Nord-American, Sud-African, Australian şi Central-European şi afectare preponderentă a populaţiei albe. Patologia afectează, în special, persoanele implicate în munca cu pămîntul şi animalele, interesînd intervalul de vîrstă 7 şi 80 ani, deşi au fost descrise cazuri de îmbolnăvire şi printre nou-născuţi. Morbiditatea de sex a acestei maladii conturează un raport băieţi/fete de 8/1.

**Etiopatogeneza**

Agentul patogen al maladiei Whipple este *Tropheryma whippley* – bacil extracelular ce habitează şi se multiplică în lamina proprie a intestinului subţire. În maladia Whipple procesul de fagocitare este păstrat, dar este nedesăvîrşit, lăsînd viabili bacilii în cadrul macrofagelor, afuncţionalitatea cărora întîrzie de a prezenta sistemului imunocompetent antigenul bacterian susţinînd astfel circumstanţe prielnice pentru creştere, dezvoltare şi înmulţire.

Datele anatomopatologice prezentate şi numeroasele studii efectuate pînă acum, fundamentează patogenia acestei maladii pe o posibilă existenţă a unui defect în sistemul imun. Existenţa acestui defect este susţinut de o disfuncţie a imunităţii celulare şi anume o disfuncţie a fagocitelor mononucleare în exercitarea funcţiei lor de a recunoaşte Ag agentului cauzal. Un asemenea defect micşorează sensibilitatea mucoasei intestinale la invazia bacteriană în urma căreia are loc invadarea laminei propria de către macrofagi şi bacili şi alterarea ulterioară a enterocitelor.

Boala Whipple determină limfangiectazie intestinală secundară care duce la pierderea celulelor T în lumenul intestinal, în timp ce funcţia celulelor B este normală.

**Morfopatologie**

Schimbările morfologice pot fi divizate în schimbări intestinale (intestinul subţire) şi schimbări extraintestinale (pulmoni, cord, creer, etc.).

*Macroscopic.* Sub aspect lezional, maladia este definită *„lipodistrofie intestinală"*. Intestinul subţire este afectat difuz, iar straturile peretelui intestinal se prezintă hipertrofiate, edematiate, cu acumulări lipidice de culoare galbenă. Vilozităţile intestinale sunt şi ele hipertrofiate distorsionate cu spaţii intervilozitare denivelate. Enterocitele posedă fisuri ale membranelor bazale şi micropori ce

facilitează deplasarea bacililor în straturile peretelui intestinal. Vasele limfatice sunt lărgite şi supraumplute cu limfă, care are un conţinut sporit de lipide şi cristale de acizi graşi – cauza principală de obstrucţie a ducturilor limfatice cu instalarea unei limfostaze.

*Microscopic.* În lamina proprie a intestinului apar particule sub *„forma secerei"* şi straturi de celule mici rotunde (vezi figura 1). Ambele schimbări se prezintă ca metaboliţi ai glicoproteinelor patologice sintetizate de citoplasma macrofagelor care apar înconjurate de o reţea de corpusculi rotunzi, ovali, sub *„formă de nuieluşe"*. Aceste formaţiuni sunt rezultatul defragmentării capsulei bacteriene ce se colorează datorită prezenţei mucopolizaharidelor.

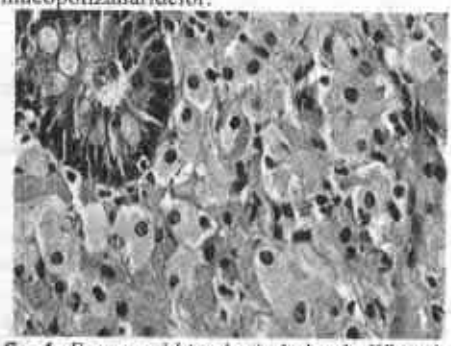


**fig. 1.** *Examenul histologic în boala Whipple.*

Aceşti corpi baciliformi pot fi situaţi atît intra- cît şi extracelular, numărul lor impunător determină o invazie a enterocitelor care este iniţiată din lamina proprie, dar nu din lumen.

Schimbările extraintestinale includ manifestări ale: aparatului respirator, circulator, ale tractului digestiv şi ale ganglionilor limfatici extradigestivi. Aparatul respirator include aderenţe şi revărsate pleurale, multiple infiltrate macrofagice şi leziuni nodulare. În aparatul circulator apar modificări similare endocarditei reumatice, miocarditei, pericarditei fibrinoase. În tractul gastrointestinal în afară de schimbările intestinale menţionate mai există şi hipertrofia capsulei hepatice şi celei lienale, revărsat peritoneal hilos sau cu caracter de transudat. În cadrul schimbărilor proprii ganglionilor limfatici cu preponderenţă se implică grupa mezenterică. Aceşti ganglioni sunt hipertrofiaţi, au relief neregulat, iar la secţiune ţesutul limfatic prezintă o alterare a zonelor de fibroză şi chisturi cu conţinut lipidic. Manifestările cutanate sunt generate de troficitatea scăzută a organismului şi perturbările drenajului limfatic.

**Manifestările clinice**

Simptomatologia maladiei Whipple este multiplă şi nespecifică remarcînd afectarea sistemică.

**Debutul** este spontan, atît la copii, cît şi la adolescenţi, ca regulă se instalează prin manifestări sistemice extradigestive, ca poliartralgii temporare, continuate de adenopatie generalizată, splenomegalie, asociate de febră.

**Perioada de stare** este dominată de manifestările digestive, determinate de ***triada:*** *diaree, durere, anorexie.*

***Diareea*** ca regulă este simptomul de însoţire al acestei maladii. Se exprimă printr-o polifecalie şi steatoree care exteriorizează în 24 ore pînă la 30g lipide, scaunul este de culoare suriu-deschisă cu miros fetid, uneori cu amestec de sînge şi/sau mucus.

***Durerea*** este calificată de copii drept una colicativă localizată în regiunea ombilicală.

***Anorexia*** din cadrul acestei maladii este mai insistentă comparativ cu celelalte sindroame de malabsorbţie şi se prezintă în toate cazurile de boală.

Manifestările digestive sunt asociate cu cele extradigestive: manifestările articulare, cutanate, pulmonare, cardiace, neurologice.

***Manifestările articulare,*** atît în perioada de debut, cît şi în perioada de stare, în majoritatea cazurilor se manifestă prin poliartrită a articulaţiilor distale, în special a articu-laţiilor genunchiului şi tibio-tarsiene, radiocarpiene şi a cotului, ele pot fi uni- sau bilaterale, se pot manifesta numai prin durere sau numai prin tumefiere, fără deformări articulare.

***Manifestările cutanate*** sunt prezentate de hiperpigmentaţia pielii amintind boala Addison, iar enteropatia exudativă instalată poate genera edeme hipoproteice. Mai pot apărea peteşii, noduli cutanaţi, hipercheratoză foliculară.

***Manifestările pulmonare*** sunt dominate de afectarea pleurei şi/sau ţesutului pulmonar, manifestîndu-se prin tuse umedă sau uscată, dureri pleurale, etc.

***Manifestările cardiace*** sunt la nivel de miocardită cu sau fără tulburări de conducere, pericardită sau endocardită bacteriană în cadrul suprapunerii de infecţie.

***Manifestările neurologice*** în cadrul maladiei Whipple nu sunt specifice, ele sunt comune şi pentru alte sindroame de malabsorbţie, survin tardiv şi sunt cauzate de deficienţile polivalente care se instalează prin anorexie şi malabsorbţie. Se exprimă prin stare de rău general, plaxivitate, fatigabilitate, apatie, vertijuri. Au fost descrise cazuri de afectare a meningelui cu aceleaşi macrofage.

Rar, la copii pot apărea scaune cu sînge, pericardită exudativă, ocluzie intestinală cauzată de compresiunea ganglionilor limfatici mezenteriali, ileus paralitic, etc.

**Examenul obiectiv**

Se evidenţiază diferit grad de deficit ponderal, edeme hipoproteice, iar în 15% cazuri este prezentă poliadenopatia periferică. Turgorul cutanat în aceste cazuri apare slăbit, de o troficitate scăzută. În cazul afectării sistemului cardiovascular apar sufluri.

La examenul abdominal se apreciază sensibilitate abdominală difuză, dar mai accentuată periombilical, uneori sunt prezente adenopatii mezenterice, ascita.

**Diagnosticul**

***Examenul endoscopic*** relevă afectarea difuză, cu perete intestinal hipertrofiat, edematiat, cu acumulări lipidice de culoare galbenă. Vilozităţile intestinale sunt şi ele hipertrofiate distorsionate cu spaţii intervilozitare denivelate.

***Examenul histologic.*** Pentru afirmarea diagnosticului este necesară prezenţa macrofagilor PAS pozitive în mucoasa intestinală şi în ganglionii limfatici.

***Examenul radiologic*** arată o dilatare a anselor intestinului subţire, o îngroşare transversală a pliurilor mucoasei, moment ce aminteşte lipsa peristaltismului.

***Hemoleucograma*** poate depista anemie hipocromă, feriprivă, leucocitoză cu deviere spre stînga, VSH accelerat.

***Testele biochimice*** denotă micşorarea proteinei generale, a colesterolului, calciului, lipidelor, o micşorare a timpului trombinic.

**Diagnosticul diferenţial**

Maladia este necesar de diferenţiat de patologiile ce decurg cu diaree şi steatoree.

*Afecţiunile pancreatice* decurg cu durere de caracter solar, dereglări enzimatice şi imagistice specifice.

*Boala celiacă* se diferenţiază prin manifestările clinice sugestive, prin atrofia vilozitară determinată la examenul endoscopic şi răspuns pozitiv la dieta fără gluten.

*Boala Addison* se caracterizează prin pigmentare şi la nivelul mucoasei jugale, prin nivelul seric al hormonilor şi modificările suprarenalelor.

**Tratamentul** prevede antibioticoterapia de durată cu Penicilină conform vîrstei şi/sau cu Streptomicină.

**Penicilină**

- 8 333-16 667U.I./kg, *i/m* sau *i/v*, la intervale de 4 ore *sau*
- 12 500-25 000U.I./kg, *i/m* sau *i/v*, la intervale de 6 ore.

**Streptomicină**

- 20-40 mg/kgc/zi, *i/m*, 2 prize, 10 zile.

Ulterior terapia antibacteriană este continuată cu ampicilină/eritromicină.

Deşi, tratamentul este de durată, ameliorarea clinică poate fi evidentă din primele zile, prin dispariţia febrei, artralgiilor, pe cînd diareea şi malabsorbţia intestinală se remit în 2-4 săptămîni, urmate de creşterea ponderală.

În afara tratamentului antibacterian, tratamentul include şi terapia de substituţie a deficienţelor instalate în organism (vezi capitolul „Malabsorbţia intestinală").

**Evoluţia** maladiei este cronică, progresivă, cu malabsorbţie severă, ce poate duce la deces, la circa la un an de la debutul diareei.

**Pronosticul.** Tratamentul antibacterian reduce cu mult evoluţia nefavorabilă a acestei maladii. Luînd în consideraţie, ponderea înaltă a recidivelor, pacienţii necesită o supraveghere permanentă. Răspunsul la antibioticoterapie este favorabil în 100% cazuri.

# Polipii şi polipozele intestinale

**Definiţie**

***Polipul*** constituie o formaţiune benignă, circumscrisă, sesilă sau pediculată, ce prolabează în lumenul intestinal.

**Clasificarea histologică a polipilor**

- **Polipi non-neoplastici**
  - juvenil,
  - polip hiperplastic,
  - polip inflamator (pseudopolip),
  - hamartom din sindromul Peutz-Jegers.
- **Polipi submucoşi**
  - hemangiom/hemangiosarcom,
  - polipii limfoizi,
  - pneumatoza chistică,
  - lipom/liposarcom,
  - leiomiom/leiomiomsarcom,
  - fibrom/fibrosarcom,
  - Schwanom şi alte tumori de origine neurogenă,
  - carcinoid.
- **Polipi neoplastici**
  - adenom tubular,
  - adenom vilos,
  - adenom tubulo-vilos,
  - adenom malignizat,
  - carcinom.

# Polipii intestinali

## Polipii juvenili

**Definiţie.** ***Polipii juvenili*** sunt formaţiuni tumorale benigne, unice sau multiple, asociate cu formaţiuni glandulare chistice.

**Epidemiologie.** Ponderea polipilor juvenili rămîne neprecizată, însă gastroenterologul pediatru confirmă diagnosticul la circa 1,25% copii, din totalul consultaţiilor, iar medicul proctolog pediatru la 3,74% – 30% din copii, cu predominanţă la băieţi.

**Etiologia** polipilor juvenili rămîne neelucidată, însă se consideră că apar în rezultatul malformaţiilor hamartomatoase ale mucoasei.

**Patogeneza.** Polipii juvenili, numiţi şi polipi de retenţie fac parte din tumorile apărute din ţesutul embrionar.

**Morfopatolgie.** Prezenţa unui polip unic sau multipli (mai puţin de 8 ) la copil, denotă în 79% cazuri prezenţa polipilor juvenili.

*Macroscopic,* polipii juvenili sunt formaţiuni rotunde sau în forma de „ciorchin", des solitare, cu dimensiuni pînă la 5 cm, suprafaţă netedă sau lobulată, lucioasă, de un roşu viu, ce sîngerează uşor la atingerea instrumentală. Sesili la debut majoritatea polipilor devin pediculaţi. Lungimea pedicululuui este variată, uneori foarte lung, fin, de coloraţie roz-pală, identică cu cea a mucoasei normale, baza este mai lată, la extremitatea distală, la secţionarea polipului, sunt remarcate numeroase microchisturi pline cu mucus.

*Microscopic,* polipii juvenili asociază formaţiuni glandulare chistice şi aspect inflamator al ţesutului conjunctiv interstiţial. Corionul conţine numeroase varietăţi de elemente inflamatorii, uneori aglomerări limfoide, dar niciodată fibre musculare netede. Tuburile glandulare dilatate, pline cu mucus, sunt tapetate cu epiteliu cilindric bine diferenţiat, cu numeroase celule caliciforme deseori hipercrinice fără lezări celulare. Suprafaţa polipului juvenil la bază este acoperită cu un strat continuu de celule cilindrice şi mucipare.

**Manifestările clinice** debutează între 2-10 ani, prin rectoragii recidivante, care uneori se asociază cu dureri abdominale, diaree, mucozitate. Emisia de sînge roşu poate apărea în momentul defecaţiei, cu cîteva strii de sînge sau poate succeda defecaţia sub forma cîtorva picături. De cele mai dese ori volumul sîngerat este minim, iar cazurile cînd volumul sîngelui exteriorizat impune o transfuzie, corespund eliminărilor spontane de polipi.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** uneori denotă anemie.

***Materiile fecale la sînge ocult*** pentru depistarea hemoragiilor.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare (*Giardia Lamblia, Toxocara, Ascaride*).

***Tuşeul rectal*** apreciază polipii distali, ca o formaţiune elastică, mobilă, dar poate fi determinat şi protruzia unui polip în anus.

***Rectoromanosocopia*** remarcă majoritatea formaţiunilor rectocolonice, cu inspectarea colonului distal pînă la 50 cm. Polipii frecvent sunt unici (73%), uneori multipli, cu localizare rectosigmoidiană (68-91%) şi la nivelul rectului (74,5%, alţi autori 45-54%).

***Colonoscopia*** este o metodă mai amplă, vizualizînd colonul întreg, pînă la regiunea cecală, dar necesită o pregătire minuţioasă şi premedicaţie.

***Examenul histologic*** evidenţiază glande neregulate, dilatate, fără leziuni displazice. Stroma este infiltrată cu neutrofile, plasmocite, macrofage şi eozinofile. De menţionat, că prelevarea superficială nu denotă structura generală a polipului.

**Tratamentul.** Polipectomia endoscopică prin electrorezecţie este tratamentul de elecţie în polipii rectocolici. După excereza polipilor, frecvenţa recidivelor în regiunile intacte la primul examen variază între 4-7%. Frecvent polipii cu pedicul lung se autoamputează.

**Evoluţia** este benignă, fără transformare malignă.

# Polipii hiperplastici

**Definiţie.** ***Polipii hiperplastici*** sunt formaţiuni tumorale benigne, unice sau multiple, determinate de hiperplazia epitelială.

**Epidemiologie.** Reprezintă cel mai răspîndit tip de polipi rectocolonici, aproximativ 25% din polipii colici la adult dintre care 90% din polipii mai mici de 3-5mm în diametru şi este rar întîlnit la copil (3%).

**Etiologia** polipilor hiperplastici se datorează dereglării procesului fiziologic de rennoire şi maturaţie epitelială.

**Patogeneza**. Celulele epiteliale ale polipilor hiperplastici migrează de la baza criptelor, mai încet decît în normă şi se dispun la suprafaţa lor. Ulterior, din cauza duratei de viaţă prelungită, celulele devin mature şi se aglomerează la polul superior al criptelor, pentru a forma pliuri mucoase.

**Morfopatologie.** *Macroscopic*, polipii frecvent sunt sesili, au culoare palidă şi sunt mai puţin friabili decît adenoamele, cu dimensiuni pînă la 10mm în diametru (majoritatea sub 5mm) şi localizare preponderentă în segmentul rectosigmoidian.

*Microscopic*, criptele glandulare sunt alungite şi dilatate, avînd aspect de *„dinţi de fereastrău"*, datorat pliurilor epiteliale proeminente, formate din celule cilindrice intercalate cu celule caliciforme. Îngroşările epiteliale sunt favorizate de neregularitatea celulelor epiteliale, iar la baza criptelor se determină mitoze rare.

**Manifestările clinice** sunt minime din cauza diametrului redus al polipilor, uneori poate fi prezentă rectoragia şi diareea.

**Diagnosticul.** ***Rectoromanoscopia şi colonoscopia*** vizualizează polipul hiperplastic ca o formaţiune mică lenticulară de 3-5mm în diametru, nediferenţiindu-se endoscopic de adenoamele colice.

***Examenul histologic*** evidenţiază glande alungite, dilate, celule epiteliale neregulate, fără leziuni displazice.

**Tratamentul** este chirurgical, prin polipectomie endoscopică cu electrorezecţie.

## Polipii inflamatori

*Sinonime: pseudopolipi.*

Sunt prezenţi în colita ulceroasă (10-20%), boala Crohn, colita ischemică, diverticuloza colonului, în rezultatul degenerării mucoasei ulcerate, alteori constituie protruzia granuloamelor exuberante. Pseudopolipii sunt de dimensiuni mici, multipli, dezvoltaţi pe o zonă localizată sau difuză de mucoasă inflamată.

**Diagnosticul**

***Rectoromanoscopia şi colonoscopia*** vizualizează polipii.

***Examenul histologic*** evidenţiază infiltratul inflamator.

**Tratamentul medicamentos** prevede protocolul terapeutic al maladiei de bază.

## Polipii adenomatoşi

**Definiţie.** ***Polipii adenomatoşi*** sunt tumori glandulare benigne, formate din epiteliu colonic displastic.

**Etiologia** este plurifactorială şi similară cancerului rectocolonic, deoarece sunt consideraţi ca stări premaligne. Astfel, dezvoltarea polipilor adenomatoşi este rezultatul acţiunii factorilor de mediu pe o mucoasă rectocolonică genetic susceptibilă.

***Factorul genetic*** sugerat prin calea de transmitere autosomal-dominantă, cu implicarea braţului lung al cromozomului 5q21.

***Factorul alimentar*** este un factor trigger, prin aportul insuficient de fibre alimentare, consumul excesiv de grăsimi.

**Patogeneza.** Formarea epiteliului muscular se bazează pe acumularea secvenţială a unor modificări în genomul celular, ADN-ul anormal fiind prezent în 5-32% cazuri.

**Morfopatologie.** *Macroscopic*, sesil sau pediculat, cu suprafaţă lobată sau vegetantă, polipul adenomatos este o leziune neoplastică.

*Microscopic*, proliferarea tumorală benignă priveşte tuburile glandulare aglomerate unele peste altele. Stroma care le separă este subţire sau absentă, fără schimbări inflamatoare şi dilataţii chistice ale glandelor, iar epiteliul care tapetează tuburile este mai mult sau mai puţin diferenţiat. Nucleele sunt hipercroomatice, iar mitozele numeroase. Dacă, în colonul fiziologic procesul proliferativ al celulelor epiteliale este limitat la 2/3 inferioare ale criptelor celulare, în adenoame acest compartiment se întinde spre treimea superioară a criptelor.

**Manifestările clinice**, în majoritatea cazurilor, sunt absente, doar în cazul unui polip cu diametru mai mare de 1,5cm, debutul este prin rectoragie, uneori asociate cu diaree sau constipaţie, dureri abdominale.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** uneori denotă anemie.

***Materiile fecale la sînge ocult*** pentru depistarea hemoragiilor.

***Anticorpii la helminţi*** pentru aprecierea invaziilor parazitare (*Giardia, Toxocara, Lamblia Ascaride, etc.*).

***Rectoromanosocopia*** remarcă majoritatea formaţiunilor rectocolonice, cu inspictarea colonului distal pînă la 50 cm.

***Colonoscopia*** este o metodă obligatorie, vizualizînd localizarea polipilor: 52% în regiunea rectosigmoidiană; 25% pe colonul descendent, 10% pe colonul transvers şi 13% pe colonul ascendent.

**Tratamentul** este chirurgical, prin polipectomie endoscopică cu electrorezecţie.

**Complicaţiile.** Riscul transformării carcinomatoase a adenomului benign, de dimensiuni mici, sub 5mm şi a formei histologice tubulare este minim, sub 1%, iar în forma viloasă, cu displazie severă, riscul depăşeşte 50%.

# Polipoza gastrointestinală

**Definiţie**

***Polipoza gastrointestinală*** constituie prezenţa polipilor multipli localizaţi la orice nivel al tractului gastrointestinal, cu tendinţă de malignizare.

Polipoza gastrointestinală poate fi de origine ereditară şi nonereditară, adenomatoasă şi neadenomatoasă.

- **Sindroamele de polipoză ereditară adenomatoasă:** polipoza adenomatoasă familială, sindromul Gardner, sindromul Turcot, polipoza adenomatoasă colonică atenuată. Se caracterizează prin prezenţa multiplilor polipi adenomatoşi colonici în asociere cu manifestări extraintestinale.
- **Sindroamele de polipoză ereditară neadenomatoasă (hamartomatoasă):** sindromul Peutz-Jeghers, polipoza familială juvenilă şi sindroame rare, ca: boala Cowden, ganglioneuromatoza intestinală, sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba, sindromul Devon.
- **Sindroamele nonereditare** includ sindromul Cronkhite-Canada, hiperplazia limfoidă nodulară, polipoza limfomatoasă, polipoza hiperplastică, polipoza inflamatorie.

## Sindroamele de polipoză ereditară adenomatoasă familială

### Polipoza adenomatoasă familială

**Definiţie.** ***Polipoza adenomatoasă familială*** (PAF) constituie o afecţiune ereditară, cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin dezvoltarea multiplilor polipi adenomatoşi la nivelul colonului.

**Epidemiologie.** Incidenţa PAF variază de la 1/6000 la 1/12000 naşteri, ambele genuri fiind implicate în mod egal, fără predilecţie geografică sau rasială. Vîrsta medie de debut a PAF este la 16ani, iar a cancerului colorectal este de 39ani.

**Etiologie.** Defectul genetic este reprezentat de o mutaţie a liniei germinale în gena APC (adenomatosis polyposis coli), o genă supresoare tumorală situată pe braţul lung al cromozomului 5, banda q21. Sunt cunoscute peste 300 tipuri de mutaţii: deleţii mici (46%); inserţii mici (10%); mutaţii nonsens (28%); alterările genice mari (13%) sunt sugerate a fi responsabile de pînă la 20% din cazurile de PAF.

**Patogeneza.** Gena APC constituie o genă de supresie tumorală, implicîndu-se în procesele de morfogeneză şi diferenţiere celulară, prin limitarea mutabilităţii, expansiunii clonale şi proliferării celulare.

Gena APC a fost descoperită în 1987 şi este alcătuită din 8538 de baze-perechi şi codifică o proteină alcătuită din 2844 aminoacizi. Rezultatul final al mutaţiilor este apariţia unui *„codon stop prematur"* ce favorizează apariţia unei *„proteine trunchiate – inactive"*. Mutaţiile ereditare sunt estimate în jumătatea 5' a genei APC, iar mutaţiile dobîndite se intercalează între codonii 1280-1500. Pierderea funcţiei APC determină inhibarea apoptozei şi favorizează stimularea creşterii celulare cu dezvoltarea ulterioară a adenoamelor.

Anomaliile genetice care determină apariţia formei clasice de boală se găsesc între exonul 5 şi portiunea 5' din exonul 15, iar cele

asociate cu forma atenuată tind să se gru-peze în regiunea extremă 5' a genei şi porţiunea 3' a exonului 15 (proximal de codonul 1517 sau distal de 1900). Mutaţiile din regiunea codonilor 1250 – 1464 sunt asociate cu polipoza severă. Pacienţii cu mutaţii între codonii 1445 – 1578 pot dezvolta tumori desmoide severe.

Diferitele mutaţii ale genei APC definesc un spectru larg de sindroame cunoscute sub numele de polipoză asociată cu APC, care includ:

- PAF forma clasică,
- sindromul Gardner,
- sindromul Turcot,
- PAF – forma atenuată.

**Morfopatologie.** Polipoza adenomatoasă familială se caracterizează prin sute şi mii (104-5000) de polipi rectocolonici, cu un număr mediu de 200, cu predominanţă localizaţi în colonul stîng la debutul maladiei. Majoritatea polipilor sunt sesili cu înălţime mai mică de 5mm şi doar 1% au mai mult de 1cm.

*Macroscopic* sunt descrise 2 forme ale PAF. Distribuţia *„în covor"* se caracterizează prin prezenţa a miilor de polipi, de dimensiuni mici, uniforme, ce acoperă întreaga suprafaţă a colonului, iar *distribuţia moderată* este reprezentată de un număr mai mic de polipi, de dimensiuni mai mari, astfel că numărul de polipi este invers proţional cu dimensiunile polipilor.

*Microscopic* sunt specifice adenoamele şi mai rar histologia viloasă şi tubulo-viloasă, prezentă la nivelul polipilor de dimensiuni mari. Histologic, adenomul, tumoare epitelială benignă se defineşte ca un focar circumscris de displazie epitelială. Căptuşeala epitelială a acestor polipi este afectată de anomalii de arhitectonică, citologie şi diferenţiere regrupată sub termenul de „displazie", care poate fi uşoară sau severă.

**Manifestările clinice**, în majoritatea cazurilor, lipsesc pînă la pubertate. Conform Registrului de Polipoză de la St. Mark's Hospital din Londra, manifestările clinice sunt rectoragiile, diareea şi durerea abdominală.

***Manifestările extradigestive*** sunt hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar retinian, carcinoame tiroidiene, adenoame şi carcinoame suprarenaliene, tumori cerebrale.

**Diagnosticul prenatal** la gravidele cu risc crescut este posibil prin analiza ADN-ului din celulele fetale obţinute prin amniocenteză, efectuată la circa 15-18 săptămîni de gestaţie, sau biopsia vilozităţilor coriale, la aproximativ 10-12 săptămîni de gestaţie. Mutaţiile posibile trebuie să fie identificate înainte de testarea prenatală la un membru afectat al familiei.

***Diagnosticul genetic*** la persoanele asimptomatice este identificarea purtătorilor şi prevenirea mortalităţii premature prin cancer sau de alte complicaţii ale PAF.

***Examenul endoscopic*** denotă asocierea polipilor gastrici sau dudenali cel mai des sesili şi multipli, fără potenţial de degenerescenţă malignă.

***Colonoscopia*** stabileşte diagnosticul, prin prezenţa multiplilor polipi adenomatoşi rectocolonici, care în forma clasică nu depăşesc valva Bauhin.

***Examenul histologic*** constituie punctul cheie în definitivarea diagnosticului şi diferenţierea cu alte sindroame de polipoză gastrointestinală, prin aprecierea caracterului adenomatos al polipilor.

***Examenul fundului de ochi.*** Hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar retinian se evidenţiază prin leziuni intens pigmentate, mici, rotunde, ovalare, consedirîndu-se specific prezenţa bilaterală a leziunilor multiple (mai mult de 4 leziuni)

**Tratamentul medicamentos**, pentru regresia adenoamelor, prevede administrarea preparatelor Sulindac şi Celecoxib.

**Sulindac,** la copii pînă la 12 ani nu se recomandă.

*Forma de livrare:*

– capsule 150, 200mg.

*Doza:*

- 150-200 mg, *per os*, 2 prize, în timpul mesei.

**Celecoxib**

*Forma de livrare:*

– capsule 50, 100, 200, 400mg.

*Doza:*

- 400 mg, *per os*, 2 prize, în timpul mesei.

**Tratamentul chirurgical** include proctocolectomia totală cu anastomoză ileo-anală şi rezervor ileal, deoarece permite înlăturarea totală a mucoasei susceptibile şi păstrarea funcţiei ano-rectale.

Tratamentul radical al polipilor gastrici şi duodenali de dimensiuni mici (sub 5 mm), hiperplastici sau adenomatoşi tubulari, nu este recomandat, doar în cazul polipilor gastrici adenomatoşi, polipectomia endoscopică constituie o procedură raţională.

Localizarea duodenală a polipilor simptomatici, a adenoamelor viloase, a adenoamelor tubulare mari (peste 10 mm) presupune rezecţie endoscopică sau chirurgicală, indiferent de examenul histologic.

**Supravegherea.** Adenoamele duodenale sunt evaluate endoscopic 1 dată la 3 ani, datorită progresici lente, iar adenoamele gastrice necesită o evaluare endoscopică mai riguroasă la 1-2 ani, sau la 6 luni în cazul adenoamelor mari.

Monitorizarea membrilor de familie a pacienţilor cu PAF trebuie să înceapă la vîrsta de 12 ani. Colonoscopia se efectuează la fiecare 1-2 ani pînă la vîrsta de 35 ani, apoi la fiecare 3 ani. Testarea genetică poate exclude necesitatea supravegherii endoscopice, la unii membri ai familiei.

**Complicaţiile.** La nivelul duodenului, adenoamele, se complică în 2-3% cu adenocarcinom duodenal periampular.

**Evoluţia.** Indivizii cu PAF au risc de 100% de a dezvolta cancer colorectal, care este redus la pacienţii supuşi unui program de *screening* şi tratament adecvat.

## Sindromul Gartner

**Definiţie.** ***Sindromul Gartner*** este o formă a polipozei adenomatoase familiale, asociată cu manifestări extraintestinale (adenoame periampulare, carcinom papilar al tiroidei, hepatoblastom, osteoame ale mandibulei şi craniului, chisturi epidermice şi tumori dermoide).

**Epidemiologie.** Sindromul a fost descris pentru prima dată de Eldon J. Gardner, în 1951, publicînd un articol despre o familie din SUA care avea 9 membri decedaţi de cancer de colon pe parcursul a trei generaţii, la o vîrstă medie de 34 ani. În a doua jumătate a secolului XX, sindromul Gardner a dispărut ca entitate separată, fiind regrupat într-o variantă fenotipică a polipozei adenomatoase familiale. Incidenţa sindromului este 1 caz la 7500.

**Etiopatogeneza.** Sindromul Gardner este cauzat de mutaţia genei APC (adenomatous poliposis coli) situată pe cromozomul 5q21 (banda q21 pe cromozomul 5), o genă supresoare tumorală similară mutaţiei din polipoza adenomatoasa familială. Ea conţine informaţia genetică pentru sinteza unor molecule cu rolul de a opri multiplicarea exagerată a celulelor în organism. Atunci cînd aceasta genă este defectă, celulele se divid prea mult, astfel aparînd polipii care în timp devin canceroşi.

**Manifestările clinice** de debut sunt durerile abdominale sub formă de crize de ocluzie intestinală, hemoragiile intestinale sau modificări ale tranzitului intestinal, maladia evoluează asimptomatic pînă la adolescenţă.

Localizările mezodermice asociate cu sindromul Gardner includ ţesutul fibros (tumori dermoide), oase (osteoame, anomalii dentare) şi ficat (hepatoblastom). Ţesuturile ectodermice cuprind în 90% hipertrofie congenitală a epiteliului pigmentar retinian, chisturi epidermoide primare (iniţial denumite chiste sebacee), meduloblastom, carcinom tiroidian, neoplazia endocrină multiplă.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** poate vizualiza răspîndirea polipilor de-a lungul tractului gastrointestinal, sub formă de adenoame sesile tubulare.

***Examenul radiologic*** al capului, dinţilor, mandibulei pentru a evalua osteoamele şi anomaliile dentare.

***Colangiopancreatografie endoscopică retrogradă*** sau prin rezonanţa magnetică pentru a evalua arborele biliar pentru polipi şi carcinom.

***Examenul ecografic, tomografia computerizată*** pentru a evalua formaţiunile: hepatoblastomul, carcinomul adrenal, fibroamele mezenterice.

**Diagnosticul diferenţial** se efectuează cu PAF. Luînd în consideraţie că, epidemiologia, genetica, managementul PAF-lui şi a sindromului Gardner sunt similare, diferenţierea pe criterii clinice este dificilă.

**Tratamentul.** Pacienţii necesită intervenţie chirurgicală pentru osteoame, fibroame, polipoză şi supraveghere pentru neoplazie.

**Complicaţiile.** Copii mici au un risc crescut de a dezvolta hepatoblastom. Pacienţii cu sindrom Gardner sunt predispuşi la carcinoame stomacale, a regiunii periampulare, a tractului biliar şi a colonului. Genul feminin cu sindrom Gardner au un risc crescut de tumori dermoide şi carcinom tiroidian. Osteosarcoamele şi carcinoamele adrenale pot fi întîlnite la pacienţii cu sindrom Gardner.

## Sindromul Turcot

**Definiţie.** ***Sindromul Turcot*** este o afecţiune autosomal recesivă, manifestată prin tumori cerebrale (glioblastom multiform, meduloblastom) şi adenoamele colonice, descris primar de Turcot, în 1959.

**Etiopatogenie.** În raport cu anomaliile genetice şi tipul tumorilor cerebrale, sunt descrise 2 forme ale sindromului Turcot. Circa 2/3 cazuri se caracterizează prin mutaţii ale genei APC, iar 1/3 cazuri prezintă mutaţii de stabilitate, gene implicate în patogeneza cancerului colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC).

**Manifestările clinice** pot evolua cu prezenţa sau absenţa fenotipului colorectal. Pacienţii cu meduloblastoame care exprimă fenotipul colorectal la debut au vîrsta de peste 17 ani, iar pacienţii fără fenotip colorectal au sub 10ani.

Tumorile maligne ale SNC variază în funcţie de fenotipul genetic: sindromul Turcot asociat cu mutaţia genei APC prezintă medulo-blastoame, astrocitoame şi ependimoame anaplastice, iar în cazul asocierii mutaţii genei de stabilitate, tumorile cerebrale sunt glioblastoamele multiforme.

Uneori se asociază leziuni oculare fundice, chişti epidermici de incluziune şi leziuni osteosclerotice.

**Diagnosticul** este stabilit pe baza prezenţei tumorilor cerebrale la un pacient tînăr sau prezenţa asocierii la fraţi, dar nu la părinţi, susţinînd astfel ipoteza de transmitere autosomal-recesiv.

***Colonoscopia*** vizualizează prezenţa adenoamelor colonice.

***Tomografia computerizată, rezonanţa magnetică nucleară*** pentru relevarea tumorilor cerebrale.

***Consultaţia oftalmologului*** cu examinarea fundului de ochi.

**Tratamentul** prevede terapia complicaţiilor polipozei gastrointestinale şi carcinomului (gastric, colonic), controlul carcinoamelor celulare bazale şi terapia neoplasmelor SNC.

**Evoluţia.** Pentru sindromul Turcot este caracteristic un risc crescut de malignizare la persoanele mai tinere de 30 ani.

# Sindroamele de polipoză ereditară hamartomatoasă

Se caracterizează prin prezenţa multiplilor polipi hamartomatoşi la nivelul tractului gastrointestinal. Riscul de malignizare este redus, deoarece sunt polipi non-neoplastici. Clasificarea moleculară sugerează implicarea cel puţin a 3 gene în sindroamele de polipoză hamartomatoasă, astfel gena susceptibilă pentru sindromul Peutz-Jeghers este situată pe cromozomul 19p; polipoza juvenilă, sindromul Cowden, sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba pe cromozomul 10q şi sindromul polipozei mixte ereditare pe cromozomul 6q.

## Sindromul Peutz-Jeghers

**Definiţie.** ***Sindromul Peutz-Jeghers*** reprezintă o afecţiune ereditară autosomal-dominantă, manifestată prin polipi intestinali hamartomatoşi în asociere cu macule melanocitice mucocutanate.

**Epidemiologie.** Sindromul a fost descris, în 1921, de Jan Peutz, un medic danez care a observat o relaţie între polipii intestinali şi maculele mucocutanate la o familie daneză, însă componenţa dermatologică a fost raportată anterior de către John McHutchinson, în 1896, la o pereche de gemeni, unul din care ulterior, a

murit de invaginație. Harold Jeghers, un medic american a definitivat descriptiv sindromul Peutz-Jeghers, publicînd un articol, în 1949, cu McKusick și Katz, iar în perioada 1961-1983 este publicat unul din cele mai ample studii pedriatice, care a inclus 70 cazuri.

Este o condiție clinică rar întîlnită cu incidență de 1/25 000 și un raport de gen egal, înregistrîndu-se atît cazuri familiale, cît și cazuri sporadice, fără predilecții între etnii sau rase.Vîrsta medie la momentul stabilirii diagnosticului este de 23 ani la barbați și 26 ani la femei.

**Etiologie**. Sindromul Peutz-Jeghers este o maladie transmisă după tipul autosomal dominant cu penetrație variabilă de la o familie la alta și chiar în interiorul aceleiași familii de la un membru la altul. Gena legată de transmiterea acestei maladii a fost descoperită, în 1995, aceasta este LKB1 situată pe brațul scurt al cromosomului 19 ocupă 23kB și este constituită din 9 exoni. Ea codează o proteină de 433 aminoacizi, serin-treonin-kinaza (STK11), prezența căreia poate fi considerată ca membru al unei noi căi de semnalizare. Gena LKB1 este o genă supresoare, fără de care STK11 activîndu-se inițiază formarea și creșterea polipilor hamartomatoși. Mutațiile descrise recent constau în prezența delețiilor intragenice la nivelul exonilor 4 și 5 asociate cu inversia exonilor 6 și 7; prematuritatea a trei codoni stop; prezența unei mutații la nivelulul *splice acceptor site from AG to AA*. Actual, gena este abordată ca genă a transformărilor canceroase.

**Patogeneza.** În 1998, a fost propus că contextul celular între melanocite și keratinocite este reglat de activitatea STK11, iar acțiunea acesteia asupra melanocitelor este mai influințată în regiunile suprasolicitate de factorul mecanic și fizic. STK11 este ca un reglator timpuriu pentru dezvoltarea hamartoamelor din sindromul Peutz-Jeghers, iar mutațiile asociate stau la baza dezvoltării adenocarcinoamelor, apoi a cancerului colorectal.

În 1970, a fost descrisă apariția petelor pigmentare în regiunele de traumă sau procese inflamatorii frecvente, prin stimularea blocării turnoverului cutanat în cadrul căreia se blochează transformarea melanocitelor pînă la keratinocite, finisîndu-se prin apariția maculelor.

În 1986, a fost descrisă incidența majorată de apariție a maculelor pigmentare în locurile cu antecedente psoriatice, cum ar fi în regiunea coatelor, occipitală, fesieră, în regiunea membrelor inferioare.

**Morfopatologie**. *Macroscopic*, polipii sunt reprezentați de niște formațiuni protruzive pediculate sau sesile, sub forma unor excrescențe ale mucoasei intestinale de diferite dimensiuni (cîțiva milimetri pînă la mai mulți centimetri), cu structură arboriformă și suprafață mamelonată acoperită de epiteliu intestinal neschimbat.

*Microscopic*, polipii au structură histologică unicală (vezi figura 1), cu structură de hamartom („creștere moale"), niște malformații ale mucoasei intestinale sau a componentelor ei (epiteliu, țesut conjunctiv, vascular, muscular).



**fig. 1.** *Aspectul histologic în sindromul Peutz-Jeghers*

În cadrul acestora musculara mucoasei din pedicul continuă în polip sau se ramifică. Petele pigmentare de pe mucoase se diferențiază histologic de acestea la nivelul tegumentelor: sunt prezente mai multe melanocite cu dendrite lungi cu melanosome.

**Manifestările clinice** debutează în primii 10 ani, prin simptome cutanate și digestive.

***Manifestările cutanate*** apar înaintea polipilor, sunt prezentate de pistrui (*lentigo*), prezenți în primii ani de viață, cu excepția leziunilor mucoasei bucale, facînd diagnosticul posibil la populația pediatrică cu un nivel înalt de suspiciune. Leziunile

pigmentate din sindromul Peutz-Jeghers sunt neobişnuite prin culoarea şi localizarea lor. Ele reprezintă nişte pete plane (<3mm) de culoare neagră sau maro-brună, uneori cu nuanţă albăstruie, localizate preponderent în regiunea oro-facială, şi anume în jurul gurii, pe buze, pe mucoasa cavităţii bucale, gingii, în jurul ochilor, narinelor. Uneori pot fi observate în jurul orificiului anal, ureteral, pe labiile mari, picioare. Se consideră că ele nu sunt periculoase, decît prin dezavantajul său cosmetologic. În perioada pubertară petele pigmentare de la nivelul mucoasei devin mai palide, iar unele pot dispărea sugerînd prin sine doar diagnosticul. Potrivit unor referiri petele pigmentare, după conturarea polipilor pot dispărea, însă proporţia acestui proces nefiind cunoscută. S-a constatat că gravitatea maladiei nu depinde de numărul sau extinderea petelor tegumentare, astfel încît unii copii pot dezvolta polipi intetstinali fără pete pigmentare, alţii din contra avînd un istoric familial pot fi posesorii numai a petelor pigmentate fără asocierea polipilor. Pigmentaţia oro-facială, potrivit unor referiri, permite diagnosticarea unui caz din trei prezente.

***Manifestările digestive*** sunt cauzate de creşterea polipilor şi depind direct de numărul acestora, fiind dominate de durerile abdominale recidivante (70%) şi hemoragiile digestive (18-20%), debutul acestora este foarte diferit, nerespectînd strict orarul meselor şi nici cel al efortului fizic, sunt de tipul colicilor intermitente şi ca regulă recidivează. Hemoragiile digestive se manifestă prin rectoragii sau scaun cu sînge.

Creşterea intraluminală a polipilor la fel este cauza alternării perioadelor de diaree şi constipaţii.

**Examenul fizic.** *Pigmentarea mucocutanată şi petele melanînice* sunt tipice pentru pacienţii cu sindrom Peutz-Jeghers şi sunt prezente la peste 95% din cazuri. Acestea sunt pete mici, plate, maro sau negru-albăstrui cu aspect de pistrui, cel mai frecvent în zona peribucală. Pigmentarea cutanată cu macule de 1-5 mm este localizată de obicei în regiunea perioralâ, pe marginea buzei superioare şi zonele perinazale, şi periorale.

Acestea pot fi prezente pe degetele de la mînă sau picior, pe părţile dorsale şi palmare ale mîinilor şi în jurul anusului, şi a genitaliilor. Pigmentarea membranelor mucoase apare iniţial la mucoasa bucală (66%) şi rar în mucoasa intestinală. Localizarea pe mucoasa bucală este tipică pentru pacienţii cu sindrom Peutz-Jehghers (vezi figura 2) şi nu apare în alte tipuri de pigmentări dermatologice cum este lentigo. Pistruii nu se regăsesc normal pe mucoasa bucală.



**fig. 2.** *Pigmentarea mucocutanată.*

*Polipul rectal* se poate descrie la examinarea rectală. În cazuri rare polipul poate prolapsa în exterior dacă atinge o dimensiune semnificativă. Se observă ginecomastie şi accelerarea creşterii, alături de mase testiculare.

**Diagnosticul**

***Examenul endoscopic*** descrie numeroşi polipi în diferite regiuni ale lumenului intestinal, care uneori pot atinge cifra miilor (vezi figura 3), cu localizare preponderentă în intestinul subţire (80-96%), însă concomitent pot fi localizaţi în colon (25-60%), stomac (24-50%), duoden (27%), rect (12%), apendice (1,5%) şi mai rar în vezicula biliară, coledoc, bronhii, nas.



**fig. 3.** *Aspectul endoscopic în sindromul Peutz-Jeghers*

***Examenul radiologic*** arată aspectul de plus țesut în lumenul intestinal, iar în cazul complicațiilor prin ocluzie sau volvolus intestinal sunt prezente schimbările caracteristice pentru acestea.

***Examenul genetic*** prin PCR constă în depistarea genei mutante.

**Diagnosticul diferențial.** În *polipoza familială juvenilă*, spre deosebire de sindromul Peutz-Jeghers, polipii se localizează preferențial la nivelul jejunului și ileonului, sunt mai puțini la număr, ca regulă pînă la zece.

**Tratamentul.** Lentiginoza cutanată, în special cea din regiunea buzelor poate fi rezolvată prin intervenția cu lazer după consultația specialistului dermatolog. În 1998, au fost semnalate primele cazuri de lazeroterapie cu rubin la copiii cu *lentigo labialis*, fără cicatrici sau recidivări.

Dacă polipii depistați au dimensiuni mici și regiunea localizării poate fi accesată endoscopic cazul este supus unei intervenții endoscopice. Dacă însă polipii sunt mai mari decît 15 mm, acesta este înlăturat prin metodă chirurgicală.

**Evoluția** sindromului are loc printr-o variabilitate clinică evidentă. Petele pigmentare în unele cazuri sunt tranzitorii, însă rata de dispariție a acestora în perioada maturului nu este cunoscută.

**Supraveghere.** Examenul endoscopic a tractului digestiv superior și inferior se repetă 1 dată la doi ani, apoi examinarea endosopică și examinarea la sînge ocult este recomandată pentru 1 dată la trei ani. Genul femenin necesită un examen mamar și ginecologic prin mamografie, examen ecografic al organelor genitale și frotiuri cervicale, iar genul masculin, în special în perioada prepubertară, necesită obligatoriu examenul testiculelor, deoarece au fost semnalate tumori testiculare ale celulelor Sertoli.

**Complicațiile digestive.** ***Invaginațiile și ocluziile intestinale*** sunt cele mai frecvente complicații digestive ale sindromului Peutz-Jeghers. Ele necesită laparotomii repetate, realizînd uneori sindromul intestinului scurt. Vîrsta cea mai mică la care au apărut complicațiile digestive a fost semnalată la 15 zile de viață.

***Ipoteza malignizării*** poliplior din sindromul Peutz-Jeghers este la moment controversată, este sugerat că riscul displaziilor epiteliale la pacienții cu acest sindrom este de 18 ori mai mare decît în populația generală.

Referiri despre malignizarea lentiginozei nu au fost semnalate. Probabil unicul lor inconvenient se reduce la cel cosmetologic.

**Complicațiile extradigestive.** ***Anemia cronică sau acută*** este prezentă la 15-20% din copiii cu sindromul Peutz-Jeghers.

***Malignizarea extradigestivă*** a fost constatată prin multiple tumori ovariene. La fel au fost semnalate schimbări în mucoasa uterină responsabile de hiperplazia endometriului, au fost descrise adenocarcinoame cu grad redus de malignizare ale colului uterin și glandei mamare. La băieței au fost descrise tumori bilaterale ale testiculelor și canalelor seminifere, iar cercetările au definitivat că majorarea activității aromatazei în aceste tumori este responsabilă de hiperestrogenemie și ginecomastie. Feminizarea la băieței cu polipoza Peutz-Jeghers poate fi explicată și de pezența în tumorile testiculare a celulelor Sertoli. Aceste manifestări au fost descrise la băieței cu tumori palpabile ale gonadelor cu vîrste între 0-6 ani. Producerea de către tumorile ovariene la fetițe a estrogenilor este responsabilă de dezvoltarea isosexuală timpurie.

**Pronosticul.** Pacienții cu sindomul Peutz-Jeghers au o predispoziție marcată față de populația generală pentru neoformațiuni rectale, gastrice, ovariene și de pancreas.

Determinarea genei permite relevarea mutațiilor ce au loc la nivelul acestei gene facilitînd deosebirele și asemănările de transmitere a cazurilor familiare și a celor de perforare sporadică.

Decesul către vîrsta de 57 ani de cancer digestiv sau extradigestiv este de 48%.

## Sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba

**Definiție.** ***Sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba*** denumit și sindromul Bannayan-

Zonana asociază polipi hamartoşi ai colonului şi limbii cu macrocefalie, lipoame şi hemangioame.

**Epidemiologie.** Sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba a fost descris primar de Riley şi Smith, în 1961, apoi de Bannayana, în 1971 şi mai apoi caracterizat de Zonana, în 1975.

**Etiopatogenie.** Sindromul este asociat cu modificări genetice ale genei PTEN de pe cromozomul 10q23.

**Manifestările clinice** la naştere includ date antropometrice (greutate şi lungime) crescute, deşi până la vîrsta de 7 ani viteza creşterii devine constantă. Ulterior, apar lipoame, miopatie, polipi gastrointestinali hamartoşi, hemangioame, teleangiectazii, malformaţii vasculare, lipomatoza, lentigionoza penisului sau a vulvei. Acantoza nigricans-like şi leziuni similare verucilor pe faţă, acrocordoane multiple ale gîtului, axilei şi inghinale. Mărire de volum testiculară, criptoorhidism, tiroidita Hashimoto. Defectul septului ventricular, pectus excavatus.

**Tratamentul**. Pacienţii necesită terapia anomaliilor nervoase, lipoamelor şi malformaţiilor arteriovenoase, terapia tiroiditei Hashimoto şi supravegherea neoplasmelor. Copii cu retard fizic şi mental uşor necesită terapii fizice şi de coordonare a limbajului.

**Complicaţiile şi evoluţia**. Lipomatoza şi leziunile vasculare semnificative au determinat complicaţii nervoase centrale: convulsii, şi decese premature.

## Sindromul Gorlin

**Definiţie.** ***Sindromul Gorlin*** se caracterizează prin polipi gastrici hamartoşi, pete palmare, metacarpiene scurte, keratocişti odontogenici, calcificări intracraniene, malformaţii scheletice şi neoplazii, descris primar de Wagenmann, în 1922.

*Sinonime: sindromul carcinomului celular bazal nevoid*

**Manifestările clinice** sunt reprezentate de hidrocefalus congenital, **palatoschizis**, chişti pulmonari, anomalii ale coastelor şi vertebrelor, scolioză, hipoplazia unghiilor, iar copii sub 5 ani pot prezenta meduloblastom. Anomaliile dentare şi carcinomul bazal celular apar în adolescenţă. Fibrosarcoamele, glaucomul, cataracta sunt frecvente la aceşti pacienţi.

**Diagnosticul**. ***Examenul radiografic*** al mandibulei, coastelor şi coloanei vertebrale pentru a detecta anomaliile scheletale, ***examinări imagistice*** ale sistemului nervos central pentru a exclude hidrocefalia şi meduloblastomul.

**Tratamentul** pacienţilor include terapia anomaliilor craniofaciale, vertebrale, dentare şi oftalmologice.

**Complicaţiile.** Pacienţii cu sindrom Gorlin sunt predispuşi la dezvoltarea neoplaziilor sistemului nervos central, pielii şi organelor reproductive. În copilărie meduloblastomul este raportat la 5% dintre pacienţi. Carcinomul celular bazal poate fi prezent la copii sub 10 ani, mai ales dacă au un istoric de expunere la soare. Majoritatea pacienţilor dezvoltă carcinom celular bazal pînă în decada a patra a vieţii. Fetele pot dezvolta fibroame ovariene şi fibrosarcoame.

## Sindromul Cowden

**Definiţie.** ***Sindromul Cowden*** este o afecţiune ereditară autosomal dominantă, caracterizată prin polipi hiperplazici hamartoşi, hamartoame orocutanate ale feţei, hamartoame pulmonare şi neoplazia tiroidei, adenocarcinom al colonului.

**Manifestările clinice** includ retard staturoponderal, diaree cronică, macrocefalie, disfuncţie cerebelară, scolioză, hamartoame cutanate, tumori ovariene, neoplazii ale glandei mamare, gangliocitoame displazice ale cerebelului, tumori tiroidiene, adenocarcinom renal, carcinoame ale celulelor Merkell.

**Diagnosticul** este bazat pe examinări imagistice de excludere a complicaţiilor. Toţi pacienţii cu sindroame polipozice necesită examenări endoscopice repetate pentru a evalua gradul de polipoză şi supravegherea transformării maligne.

**Tratamentul** pacienţilor include terapia complicaţiilor.

# Sindroame de polipoză non-ereditară

Sunt entităţi clinice întîlnite cazuistic, important este de-a le diferencia de sindroamele de polipoză familială, dar şi pentru riscul asocierii cu patologii maligne.

## Sindromul Cronkhite-Canada

**Definiţie.** ***Sindromul Cronkhite-Canada*** se caracterizează prin asocierea polipozei intestinale cu diaree exudativă şi anomalii actodermice (hiperpigmentarea pielii, alopecie şi onicoheterotopie).

**Etiologia.** Au fost sugeraţi implicarea factorilor imunologici, infecţioşi, nutriţionali, actual etiopatogenia sindromului rămîne neprecizată.

**Manifestările clinice** debutează acut, prin diaree, durere abdominală, diminuarea poftei de mîncare, pînă la anorexie. Retardul ponderal, edemele hipoproteice, hiperpigmentarea pielii, modificările unghiale, căderea părului se instalează rapid, în cîteva săptămîni.

***Hiperpigmentarea cutanată*** apare ca macule negre sau brune, cu dimensiuni variabile de la cîţiva milimetri la 10 cm, cu localizare predominantă la nivelul membrelor superioare, uneori pe faţă, scalp, gît, torace, palme, membrele inferioare.

***Modificările unghiale*** se caracterizează prin: atrofie, ruperea şi desprinderea unghiilor de pe patul unghial.

**Diagnosticul.** ***Examenul endoscopic*** relevă polipi sesili de dimensiuni variabile, localizaţi de-a lungul tractului gastrointestinal, cu excepţia esofagului.

***Examenul histologic*** arată un epiteliu de suprafaţă cu aspect normal, glandele sunt dilatate chistic, iar *lamina propria* edematiată, congestivă, inflamată.

**Tratamentul** cu glucocorticosteroizi s-a dovedit ineficace, iar tratamentul chirurgical, prin rezecţie intestinală este limitat deoarece formaţiunile polipoase ocupă regiuni extinse, deşi exereza chirurgicală estimează remisiune clinică.

**Evoluţia** este rapid progresivă, deşi au fost raportate şi remisiuni spontane.

**Pronosticul** este rezervat, decesul apare la cîteva luni de la stabilirea diagnosticului.

# Dereglările gastrointestinale funcţionale

**Definiţie**

***Dereglările gastrointestinale funcţionale*** sunt un complex de manifestări digestive, fără schimbări structurale sau biochimice, induse de factorul biopsihosocial.

Primele referiri ale dereglărilor funcţionale digestive datează cu 1988, acceptate oficial în 1992 cu denumirea de Criteriile Roma I (*Grupul de Lucru Multinaţional pentru Stabilirea Criteriilor de Diagnostic a Tulburărilor Funcţionale Gastrointestinale – Comitetul Roma*). În 1998 sunt revizuite şi aprobate ca Criteriile Roma II, iar în aprilie 2006 sunt editate în versiunea a treia, fiind mai simplificate, mai accesibile în aplicare, cu detalieri specifice pentru nou-născuţi, sugari, copii, adolescenţi.

Conform criteriilor Roma III dereglările funcţionale gastrointestinale digestive la copii se departajează în:

I. *Dereglări funcţionale gastrointestinale la nou-născuţi şi sugari (G)*
II. *Dereglări funcţionale gastrointestinale ale copilăriei şi adolescenţei (H).*

**Etiologie**

Dereglările funcţionale gastrointestinale, de rînd, cu tulburările de anxietate sunt cauzate de interacţiunea factorilor biopsihosociali, inclusiv vulnerabilitate genetică, care interacţionează cu situaţiile de stres, traumatismele.

***Modelul bio-psiho-social*** a fost fundamentat de Engel, în 1977 şi ajustat la patologia funcţională digestivă de către Drossman. Acest model analizează cauza sub aspectul factorilor genetici şi de mediu. Astfel, că debutul şi evoluţia maladiei este modulată de factorii psihoemoţionali, iar expresivitatea este în funcţie de modul de interrelaţie a maladii cu viaţa socială. De aici, şi abordarea multidisciplinară a dereglărilor funcţionale gastrointestinale dintre gastroenterolog şi psihoneurolog.

***Factorul genetic*** este reprezentat de diminuarea nivelului de Il-10, lezarea receptorilor de recaptare a serotoninei, a g-proteinei şi a α-adrenoreceptorilor. Însă, este sugerat şi de prezenţa tulburărilor anxioase la rudele de gradul I cu tulburare de panică. Copii de la părinţi cu astfel de tulburări au un risc de 8 ori mai mari, decît alţii să dezvolte patologia. Un alt grup de risc sunt părinţii cu depresie sau tulburări bipolare. Studiile genetice sugerează că regiunile cromozomiale 13q, 14q, 22q, 4q31-q34, şi probabil 9q31 pot fi asociate cu variabilitatea fenotipică în tulburarea de panică.

***Factorul biologic*** include: hipersecreţia de adrenalină; sensibilitate crescută la modificări hormonale; hipersensibilitate la unii stimuli fizici (temperatură, lumină).

Astfel, că într-o situaţie potenţial de stress sau în cazul anticipării acesteea avem senzaţia de frică, care ulterior induce secreţia de adrenalină (*„hormonul de alertare" sau „hormonul supravieţuirii"*).

***Factorul psihosocial*** poate fi redat prin stările stresante (abandon, separare, divorţul şi/sau imigrarea părinţilor, conflicte la gradiniţă sau şcoală etc.). Circa 80% dintre pacienţi pot determina un astfel de eveniment într-un interval de 6 luni, înainte de apariţia tulburărilor de panică.

Fiecare persoană are un *„prag provocator la stress"* ce poate declanşa diverse tulburări de anxietate, cu evoluţie spre dereglări funcţionale gastrointestinale, însă pragul de vulnerabilitate este individual, de la persoană la persoană. Importante sunt şi abilităţile de a gestiona stresul, soluţionarea problemelor previne acumularea lor şi, în consecinţă, stresul. Rezimul zilnic echilibrat raţional (activitate-relaxare) creşte rezistenţa la stres pe termen lung.

***Factorul medicamentos*** favorizează dezvoltarea dereglărilor funcționale gastrointestinale, avînd ca genezã atacul de panică, prin:

- administrarea unor medicamente (preparate astmatice, cardiace);
- întreruperea bruscă a unui tratament medicamentos (pentru anxietate, insomnie).

***Patologii asociate***: disfuncții tiroidiene (hipertiroidism), afecțiuni cardiace (prolapsul de valvă mitrală); afecțiuni neurologice (epilepsie); afecțiuni respiratorii (astm bronșic, bronhopneumonia obstructivă cronică).

***Deprinderi vicioase la adolescenți:*** consumul de băuturi cofeinizate, alcool, droguri, fumatul la adolescenți.

**Fiziopatogeneza** are un substrat comun, pentru toate dereglările funcționale gastrointestinale, indiferent de factorul etiologic:

- *alterarea motilității gastrointestinale;*
- *creșterea sensibilității viscerale (hiperalgezia viscerală);*
- *disfuncții ale sistemului nervos central sau disfuncții ale axei enterocorticale.*

***Motilitatea*** tractului gastrointestinal, în prezența stărilor stresante crește, în special, la pacienții cu dereglări funcționale gastrointestinale amplificarea motilității este mult mai avansată.

***Hiperalgezia viscerală*** este o consecință a degranulării mastocitelor sau a creșterii activității serotoninice, ce favorizează lezarea receptorilor senzitivi ai mucoasei gastrointestinale și a plexurilor mezenterice, cu intensificarea hiperalgeziei.

***Disfuncția axei enterocorticale*** este argumentată prezența factorilor individuali, numiți și factori de personalitate, ce favorizează particularitățile de debut și evoluție a dereglărilor funcționale.

**Manifestările clinice** sunt similare tuturor dereglărilor funcționale gastrointestinale, caracterizate de prezența izolată sau asociată a următoarelor simptome: dureri abdominale, grețuri, vărsături, distensie abdominală, diaree, constipație, dereglări de tranzit sau defecație.

**Dereglările gastrointestinale funcționale la nou-născuți sugari**

**G1.** Regurgitația
**G2.** Sindromul ruminației
**G3.** Sindromul vomei ciclice
**G4.** Colica sugarului
**G5.** Diareea funcțională
**G6.** Dissinergia
**G7.** Constipația

***Regurgitația sugarului***

- *regurgitația* este refluarea conținutului gastric în esofag, fără vomă, hematemeză, apnee, retard staturoponderal sau postura anormală;
- ce se repetă de 2 sau mai multe ori pe zi timp de 3 sau mai multe săptămîni, pînă la vîrsta de 1 an.

***Sindromul ruminației la sugar***

- reîntoarcerea conținutului gastric în cavitatea bucală, cu refluarea sau ingerarea repetată a acestuia la copilul de 3-8 luni;
- asociate cu 3 sau mai multe manifestări:
  - nu sunt însoțite de durere sau grețuri;
  - nu apar cînd copilul este activ sau în timpul somnului;
  - lipsa răspunsului la tratamentul refluxului gastroesofagian.

***Sindromul vomei ciclice***

- episoade de grețuri și vărsături incoercibile, cu durată de cîteva ore sau zile;
- cu perioade asimptomatice de săptămîni sau luni.

***Colica sugarului***

- crize de plîns, neliniște, ce apar și dispar fără cauză organică și retard ponderal;
- ce durează 3 ore sau mai mult, cel puțin 3 zile, pe o durată de cel puțin 1 săptămînă, pînă la vîrsta de 4 luni.

***Diaree funcțională***

- 3 sau mai multe scaune în zi, fără durere și retard staturoponderal, care nu apar în timpul nopții;

- pe o perioadă de cel puțin 4 săptămîni, la vîrsta de 6-36 luni.

***Dissinergia***

- defecare pe parcursul a 10 minute, anticipată de scremet, plîns, pînă la golirea intestinală, indiferent de consistența scaunului;
- în perioadele dintre evacuări starea generală este obișnuită;
- sunt caracteristice pînă la vîrsta de 6 luni.

***Constipația funcțională***

- 2 sau mai puține defecații în săptămînă, cel puțin 1 lună, pînă la vîrsta de 4 ani, cu fecale compacte și diametru mare;
- cel puțin un episod săptămînal de encoprezis, după deprinderile de viceu;
- la tușeul rectal se determină prezența materiilor fecale;
- asociate cu iritabilitate, apetit scăzut și/sau sațietate timpurie, ce dispar după defecație.

**II. Dereglările funcționale ale copilăriei și adolescenței (H) includ:**

**H1.** Voma și aerofagia:
- **H1a.** Sindromul ruminației,
- **H1b.** Sindromul vomei ciclice,
- **H1c.** Aerofagia.

**H2.** Dereglări gastro-intestinale asociate cu dureri abdominale
- **H2a.** Dispepsia funcțională,
- **H2b.** Sindromul intestinului iritabil,
- **H2c.** Migrena abdominală,
- **H2d.** Durerea abdominală funcțională
  - **H2d1.** Sindromul durerii abdominale funcționale din copilărie

**H3.** Constipația și incontinența
- **H3a.** Constipația funcțională
- **H3b.** Incontinența fecală tranzitorie.

***Sindromul ruminației din adolescență***

- reîntoarcerea conținutului gastric în cavitatea bucală, cu refluarea sau ingerarea repetată a acestuia:
  - fără durere, grețuri, vomă;
  - nu se produc în timpul somnului;
  - nu răspund la tratamentul refluxului gastroesofagian;
  - nu sunt asociate patologiilor organice;
- 1 dată pe săptămînă, timp de cel puțin 2 luni.

***Sindromul vomei ciclice***

- 2 sau mai multe episoade de greață și vărsături incoercibile, timp de cîteva ore sau zile;
- perioade asimptomatice de săptămîni sau luni.

***Aerofagia***

- asocierea a cel puțin 2 manifestări:
  - înghițirea excesivă a aerului;
  - eructații;
  - distensie abdominală;
- 1 dată pe săptămînă, cel puțin 2 luni.

**Dereglări gastrointestinale asociate cu dureri abdominale**

Durerea abdominală asociată dereglărilor gastrointestinale funcționale trebuie să excludă semnele de alarmă:
- disfagie,
- vomă și/sau hematemeză,
- diaree,
- retard staturoponderal,
- febră.

***Dispepsia funcțională***

- dureri abdominale persistente sau recurente sau disconfort în epigastru;
- nu dispar la golirea intestinului și nu asociază dereglări de frecvență sau formă a scaunului (adică nu este SII);
- lipsa patologiilor organice;
- prezența manifestărilor clinice 1 dată pe săptămînă, cel puțin 2 luni.

***Sindromul intestinului iritabil***

- dureri abdominale persistente sau recurente sau disconfort;
- dispar la golirea intestinului și asociază dereglările de frecvență sau formă a scaunului;
- lipsa patologiilor organice;
- prezența manifestărilor clinice 1 dată pe săptămînă, cel puțin 2 luni.

***Migrena abdominală***

- episoade paroxistice, intense de durere abdominală localizate în mezogastru, cu durata de cel puţin 1 oră pînă la cîteva zile, cu episoade asimptomatice de cîteva săptămîni sau luni;
- asociate cu 2 sau mai multe simptome: anorexie, greaţă, vărsături, cefalee migrenoasă, fotofobie, paloarea tegumentelor;
- lipsa unor afecţiuni ale SNC gastrointestinale şi metabolice,;
- 2 sau mai multe episoade paroxistice, în ultimile 12 luni.

***Durerea abdominală funcţională***

- dureri abdominale episodice sau continue;
- criterii insuficiente pentru alte dereglări gastrointestinale funcţionale;
- lipsa patologiilor organice;
- 1 episod pe săptămînă, cel puţin 2 luni.

***Sindromul durerii abdominale funcţionale***

- activitate zilnică diminuată (cel puţin 25%);
- asociată cu oboseală, ameţeli, insomnie, cefalee;
- 1 episod pe săptămînă, cel puţin 2 luni.

***Constipaţia funcţională***

- 2 sau mai puţine evacuări în săptămînă; cel puţin 1 săptămînă, în ultimele 2 luni, cu fecalele compacte şi diametru mare;
- senzaţia de evacuare incompletă;
- cel puţin un episod săptămînal de encoprezis,
- lipsa patologiilor organice (anomalii structurale, procese inflamatorii intestinale, dereglărilor endocrine, neoformaţiuni).

***Incontinenţa fecală tranzitorie***

- defecaţie în locuri publice inadecvate;
- fără episoade de reţinere voluntară a maselor fecale;
- lipsa patologiilor organice (anomalii structurale, proceselor inflamatorii intestinale, dereglărilor endocrine, neoformaţiuni);
- cel puţin 1 dată în lună, cel puţin 2 luni.

**Diagnosticul** dereglărilor funcţionale gastrointestinale este fundamentat pe criterii clinice (*Roma III*), însă pentru diagnosticul diferenţial sunt recomandate examinările paraclinice esenţiale, pentru a evita şi mai agravarea manifestărilor clinice.

- hemoleucograma
- examenul sumar al urinii
- examenul maselor fecale la sînge ocult
- testele biochimice (bilirubina totală şi fracţiile sale, ALT, AST, FA, glucoza, ureea, creatinina, calciu)
- examenul coproparazitologic
- examenul serologic al invaziilor parazitare
- examenul ecografic
- radiografia radiocarpală
- examenul endoscopic (esofagogastroduodenoscopie)
- rectoscopie sau colonoscopie;
- irigografia
- examenul radiologic baritat
- tomografia computerizată, RMN abdominală sau a SNC
- echo- şi/sau electroencefalograma
- titrarea hormonilor tiroidieni (T3, T4, TSH),
- consultul medicului chirurg, endocrinolog, psihoneurolog

Pentru stabilirea diagnosticului şi un răspuns terapeutic eficient este recomandat evaluarea statusului psihologic, prin aprecierea ***dereglărilor „de personalitate"***, ce au condiţionat apariţia dereglărilor funcţionale gastrointestinale.

**Anxietatea** este una dintre cele mai frecvente dereglări de personalitate, manifestîndu-se ca o modalitate de reacţie a copilului ce se simte ameninţat, adesea cu caracter familial.

**Epidemiologie.** Prevalenţa generală a anxietăţii este de circa 25%, departajată pe diverse subtipuri în felul urmator: tulburările de panică (3,5%), fobiile specifice (11,3%), fobiile sociale (13,3%), tulburările obsesiv-compulsive (2,5%), agorafobia (5,3%), anxietatea generalizată (5,15%).

**Manifestările clinice** evoluează sub mai multe faţete: fobie, atac de panică, tulburări obsesiv-compulsive, tulburare

posttraumatică de stres (PTSD), tulburare acută de stres, tulburarea anxioasă generalizată, însă simptomele tipice pentru anxietate sunt: grija excesivă şi disproporţionată faţă de propria stare de sănătate, în asociere cu nelinişte şi îngrijorare, uneori atacuri de panică, iritabilitate, tensiune musculară, tulburări de concentrare. Astfel, anxietatea este numitorul comun între fobie (frică) şi reacţiile produse de adrenalină: *dereglări funcţionale gastrointestinale* şi ale altor sisteme: *cardiovaculare* (palpitaţii, sincopă), *respiratorii* (dispnee).

Tulburările anxioase includ:

- *Tulburarea de panică*
- *Fobiile specifice*
- *Fobia socială*
- *Agorafobia*
- *Tulburarea anxioasă generalizată*
- *Tulburarea obsesiv-compulsivă*
- *Tulburare acută de stress*
- *Tulburare de stress post-traumatică*
- *Tulburare anxioasă datorată unei afecţiuni medicale*

**Diagnosticul** tulburărilor anxioase este unul de excludere, datorită lipsei susbstratului organic şi este constituit din mai multe etape: anamneză minuţioasă, atît prin convorbirea individuală cu copilul, cît şi cu părinţii; examen fizic atent; evaluarea profilului psihologic; invistigaţii paraclinice la necesitate. Însă este necesar de reţinut, că investigaţiile excesive, pentru elucidarea diagnosticului pot agrava şi mai mult starea de anxietate, iniţial fiind utile evaluarea criteriilor clinice de diagnostic (vezi tabelele 1-10) şi diverse chestionare-interviuri (consultul psihoneurologului).

**Tulburarea de panică** – episoade recurente de atacuri de panică, asociate cu simptome de lungă durată şi atitudini prezente între atacuri.

*Epidemiologie.* 5% din populaţia generală a avut cel puţin un atac de panică pe parcursul vieţii, cu debut între 15-19 ani, deşi unele studii au raportat vîrsta medie de debut de 11,6-15,6 ani. Prevalenţa tulburărilor de panică înainte de pubertate este necunoscută, deşi simptomele somatice compatibile cu atacurile de panică sunt raportate. În perioada prepubertară predelecţie de gen nu există, ca după pubertate să fie mai frecventă la fete.

*Manifestările clinice. Asociaţia Americană de Psihiatrie* defineşte **atacul de panică** ca un acces brusc de frică intensă sau anxietate, cu maxim de intensitate în cel mult 10 minute, cu o durată de la cîteva minute pînă la 20-30 de minute, cauzat de circumstanţe stresante sau în absenţa factorilor etiologici, manifestat prin ***cel puţin 4 dintre următoarele simptome:*** *palpitaţii/tahicardie, transpiraţii, tremor, senzaţie de sufocare, dispnee, durere toracică, greaţă sau disconfort abdominal, ameţeală, sezaţie de instabilitate, derealizare (senzaţia că obiectele din jur sunt altfel), depersonalizare (senzaţia că propriul corp îmi este străin), teama de a înnebuni, teama de moarte iminentă, parestezii (amorţeli, furnicături), frisoane/bufeuri.*

Atacurile de panică pot fi săptămînale, lunare sau episodice, însă cel puţin unul dintre atacuri trebuie să fie neaşteptat.

Tulburarea de panică poate fi diagnosticată în prezenţa cel puţin unui atac de panică pe săptămînă, timp de cel puţin o lună (vezi tabelul 1, 2).

- *tulburare de panică medie* – mai mult de 2 atacuri pe săptămînă;
- *tulburare de panică severă* – atacuri zilnice.

Atacurile de panică frecvente şi imprevizibile pot produce agorafobie, adică teama de a fi singur sau de a merge în locuri publice.

**Tabelul 1.**

*Criteriile clinice de diagnostic, în **panică fără agorafobie***

| Criteriul | Descrierea |
|---|---|
| A | Atît (1), cît şi (2): |
| 1 | Atacuri de panică inopinate recurente |
| 2 | Cel puţin unul dintre atacuri a fost urmat timp de o lună (sau mai mult) de unul (sau mai multe) dintre următoarele: |

| | |
|---|---|
| | *a.* preocupare persistentă în legătură cu faptul de a nu avea atacuri ulterioare;<br>*b.* teama în legătură cu implicaţiile atacului sau cu consecinţele sale;<br>*c.* modificare semnificativă de comportament în legătura cu atacurile. |
| **B** | Absenţa agorafobiei |
| **C** | Atacurile de panică nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (*de exemplu:* un medicament) sau ale unei condiţii medicale generale (*de exemplu:* hipertiroidismul). |
| **D** | Atacurile de panică nu sunt explicate mai bine de altă tulburare mentală, cum ar fi fobia socială, fobia specifică (*de exemplu:* expunerea la o situaţie fobică specifică), tulburarea obsesivo-compulsivă (*de exemplu:* obsesia contaminării), stresul posttraumatic (*de exemplu:* ca răspuns la stimulii asociaţi cu un stresor sever), sau anxietatea de separare (*de exemplu:* imigrarea părinţilor). |

*După: Asociaţia Americană de Psihiatrie, 1994.*

**Tabelul 2.**

*Criteriile clinice de diagnostic, în* ***panică cu agorafobie***

| Criteriul | Descrierea |
|---|---|
| **A** | Atît (1), cît şi (2): |
| 1 | Atacuri de panică inopinate recurente. |
| 2 | Cel puţin unul dintre atacuri a fost urmat timp de o lună (sau mai mult) de unul (sau mai multe) dintre urmatoarele:<br>*a.* preocupare persistentă în legătură cu faptul de a nu avea atacuri ulterioare;<br>*b.* teama în legătură cu implicaţiile atacului sau cu consecinţele sale;<br>*c.* modificare semnificativă de comportament în legătură cu atacurile. |
| **B** | Prezenţa agorafobiei |
| **C** | Atacurile de panică nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (*de exemplu:* un medicament) sau unei condiţii medicale generale (*de exemplu:* hipertiroidismul). |
| **D** | Atacurile de panică nu sunt explicate mai bine de altă tulburare mentală, cum ar fi fobia socială (*de exemplu:* apariţia la expunerea la situaţii sociale temute), fobia specifică (*de exemplu:* la expunerea la o situaţie fobică specifică), tulburarea obsesivo-compulsivă, stresul posttraumatic (*de exemplu:* ca răspuns la stimuli asociaţi cu un stresor sever) sau anxietatea de separare (*de exemplu:* imigrarea părinţilor). |

*După: Asociaţia Americană de Psihiatrie, 1994.*

**Agorafobia** – un ansamblu de fobii ce determină apariţia unei senzaţii exagerate de frică la confruntarea cu situaţii sau locuri nefamiliare, rezultînd cu pierderea controlului asupra propriei persoane.

***Panica fără agorafobie*** se caracterizează prin atacuri de panică recurente inopinate şi existenţa unei preocupări persistente.

***Panica cu agorafobie*** se caracterizează atît prin atacuri de panică recurente inopinate, cît şi prin agorafobie.

***Agorafobia fără istoric de panică*** se caracterizează prin prezenţa agorafobiei şi a simptomelor similare panicii, fără un istoric de atacuri de panică inopinate.

**Tabelul 3.**

*Criteriile clinice de diagnostic, în* ***agorafobie fără istoric de panică***

| Criteriul | Descrierea |
|---|---|
| **A** | Prezenţa agorafobiei în legătură cu frica de apariţie a unor simptome similare panicii (*de exemplu:* ameţeala sau diaree). |
| **B** | Nu au fost satisfăcute niciodată criteriile pentru panică. |
| **C** | Perturbarea nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (*de exemplu:* un medicament) ori unei condiţii medicale generale. |

| | |
|---|---|
| **D** | Dacă este prezentă o condiție medicală generală asociată, frica descrisă la criteriul A este clar în exces față de cea asociată de regulă cu condiția. |

*După: Asociația Americană de Psihiatrie, 1994.*

**Manifestările clinice** sunt diverse: frica de a rămîne singur; frica de a fi într-un spațiu public; frica de a se afla într-un spațiu închis cu ieșire dificilă (lift); atașament față de casă cu/fără dependență de membrii familiei; sentimente de neputință (vezi tab. 3).

**Tulburarea anxioasă generalizată** se caracterizează prin cel puțin 6 luni de anxietate și preocupare excesivă și persistentă.

**Epidemiologie.** Anxietatea este exprimată variabil, în funcție de diversitatea culturală, deoarece în anumite culturi, anxietatea este exprimată predominant prin simptome somatice, în altele prin simptome cognitive. Prevalența anuală pentru anxietatea generalizată este de circa 3%, iar rata de prevalență generalizată (pe viață) este de 5%. În clinicile pentru tulburări anxioase, aproximativ ¼ din pacienți prezintă anxietate generalizată, ca diagnostic principal sau ca diagnostic comorbid. Rata de gen este remarcată de predilecția genului feminin, cu un raport 3/2.

**Manifestările clinice** în tulburarea anxioasă generalizată debutează, de obicei, în copilarie sau în adolescență, și trebuie să includă cel puțin 3 dintre următoarele simptome: fatigabilitate, iritabilitate, neliniște permanentă, dificultăți de concentrare, încordare musculară și probleme cu somnul. Copiii cu aceasta tulburare pot fi extrem de perfecționiști și nesiguri de ei înșiși, și tind să-și refacă temele din cauza insatisfacției în legătură cu performanța mai puțin decît perfectă. Evoluția este cronică, dar fluctuantă și adesea se agravează în cursul perioadelor de stres.

**Diagnosticul.** Anxietatea generalizată poate fi supradiagnosticată la copii, deoarece anxietatea de separare, fobia socială și tulburarea obsesivo-compulsivă sunt acompaniate adesea de preocupări care mimează pe cele descrise în anxietatea generalizată (vezi tab. 4). De exemplu, un copil cu fobie socială poate fi preocupat de performanța școlară din cauza umilirii.

**Tabelul 4.**

*Criteriile clinice de diagnostic, în **anxietatea generalizată***

| Criteriul | Descrierea |
|---|---|
| **A** | Anxietate și preocupare (expectație aprehensivă), survenind mai multe zile timp de cel puțin 6 luni, în legătura cu un număr de evenimente sau activități (cum ar fi performanța școlară). |
| **B** | Persoana constată că este dificil să-și controleze preocuparea. |
| **C** | Anxietatea și preocuparea sunt asociate cu trei (sau mai multe) dintre urmatoarele 6 simptome (cu cel puțin cîteva simptome prezente mai multe zile da decît nu, în ultimele 6 luni).<br>*Notă:* La copii este cerut un singur criteriu.<br>*1.* neliniște sau sentimentul de stat ca pe ghimpi;<br>*2.* a fi rapid fatigabil;<br>*3.* dificultate în concentrare sau senzația de vid mintal;<br>*4.* iritabilitate;<br>*5.* tensiune musculară;<br>**6.** perturbare de somn (dificultate în a adormi sau în a rămîne adormit ori somn neliniștit și nesatisfăcător). |
| **D** | Focarul anxietății și preocupării nu este limitat la elementele unei tulburări de pe axa I, *de exemplu*, anxietatea sau panică nu este în legătură cu a avea un atac de panică (ca în panică), a fi pus în dificultate în public (ca în fobia socială), a fi contaminat (ca în tulburarea obsesivo-compulsivă), a fi departe de casa sau de rudele apropiate (ca „în |

| | |
|---|---|
| | anxietatea de separare), a lua în greutate (ca în anorexia nervoasă), a avea multiple acuze somatice (ca în tulburarea de somatizare) sau a avea o maladie gravă (ca în hipocondrie), iar anxietatea şi preocuparea nu survin exclusiv în cursul stresului posttraumatic. |
| E | Anxietatea, preocuparea sau simptomele somatice cauzează o detresă sau deteriorare semnificativă clinic în domeniul social, profesional sau în alte domenii de funcţionare importante. |
| F | Perturbarea nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (*de exemplu:* un medicament) ori ale unei condiţii medicale generale (*de exemplu:* hipertiroidismul) şi nu apare exclusiv în timpul unei tulburări afective, tulburări psihotice ori ale unei tulburări de dezvoltare pervasivă. |

*După: Asociaţia Americană de Psihiatrie, 1994.*

**Fobia specifică** – frică extremă, persistentă, iraţională la anumite obiecte sau situaţii, ce nu prezintă pericol real.

***Fobia specifica*** se caracterizeaza printr-o anxietate semnificativa clinic provocata de expunerea la un anumit obiect sau situaţie temută, ducînd adesea la un comportament de evitare.

*Epidemiologie.* Fobiile sunt cele mai frecvente tulburări de anxietate, cunoscute încă din antichitate, descrierea lor s-a făcut în a doua jumatate a secolului XX. Iniţial, a fost descrisă ca nevroză fobică, iar în 1952 *American Psychiatric Association* a departajat tulburările fobice în grupa tulburărilor anxioase alături de tulburările obsesiv-compulsive, înlăturînd termenul anterior.

Incidenţa reală este subestimată, deoarece numai 12-30% dintre persoane solicită asistenţă medicală specializată, pentru fobiile specifice. Frecvenţa fobiilor specifice în funcţie de gen, fete/baieţi este de circa 2/1, însă această rată variază şi în funcţie de subtipul fobiei. Astfel, 75-90% dintre persoanele fobice cu subtipuri de animale şi de mediul natural sunt fetele. Picul de vîrstă la care copii sunt diagnosticaţi cu fobie specifică este de 10-13 ani, deşi vîrsta medie de debut a simptomelor este la 8 ani. Conţinutul fobiilor variază în funcţie de cultură şi de etnic. Fricile de animale şi de alte obiecte din mediul natural sunt foarte frecvente şi de regulă sunt tranzitorii în copilărie.

**Subtipurile de fobii specifice**

- de animale,
- de mediu natural (înălţimi, furtuni, apă),
- de sînge – injecţii – plăgi,
- de tip situaţional (de avioane, ascensoare, spaţii închise),
- de alt tip (evitarea fobică a situaţiilor care pot duce la sufocare, vomă sau contractarea unei maladii; la copii, evitarea sunetelor puternice sau a persoanelor în uniformă).

**Manifestările clinice** debutează în copilărie sau la începutul adolescenţei, fiind dominate de *frică excesivă, iraţională, nejustificată*, ce se poate repeta oricînd, avînd ca element cheie – anxietatea, ce trebuie distinsă de frică.

| Criteriu | Frica | Anxietatea |
|---|---|---|
| *Elementul deranjant* | - delimitat<br>- nonconflictual | - nedefinit<br>- conflictual |

Frica poate creşte în intensitate şi poate lua aspectul unui atac de panică, cînd copilul vine în contact cu respectivul obiect sau cu situaţia de care îi este frică. În lipsa contactului simptomatologia este minimă sau absentă.

Uneori, pe fondalul fobiilor, se pot asocia manifestări de *anxietate generalizată* (nelinişte, iritabilitate, dificultate de-a se concentra, insomnia sau somn agitat), *stări de depersonalizare* (se simte ca într-un vis, considerînd că cineva din exterior îi urmăreste trăirile şi propriul corp), *de depresie* (tristeţe, diminuarea interesului pentru diverse activităţi zilnice, tulburări de somn, sentimente de vinovaţie).

**Cele mai frecvente fobii specifice**:

- **acrophobia** – teama de înălţime;
- **aerofobia** – teama de zbor;

- **agoraphobia** – teama de spaţii închise;
- **aichomofobia** – teama de obiecte ascuţite;
- **arachnofobia** – teama de păianjeni;
- **chromofobia** – teama de culori;
- **claustrophobia** – teama de spaţii închise;
- **electrofobia** – teama de electricitate;
- **entomofobia** – teama de insecte;
- **ereuthofobia** – teama de a se înroşi;
- **erythrofobia** – teama de culoarea roşie;
- **glossofobia** – teama de a vorbi în public;
- **hematofobia** – teama de sînge;
- **hydrophobia** – teama de apă;
- **microfobia** – teama de microbi;
- **necrofobia** – teama de cadavre;
- **nictofobia** – teama de întuneric;
- **osmofobia** – teama de mirosuri;
- **photofobia** – teama de lumină;
- **stenofobia** – teama de spaţii înguste;
- **thalassofobia** – teama de mare;
- **xenophobia** – teama de străini;
- **zoophobia** – teama de animale.

**Diagnosticul**

În copilărie, de obicei, nu este stabilit diagnosticul de fobie specifică deoarece conştientizarea naturii excesive şi nejustificate apare odată cu vîrsta (vezi tabelul 5). Este necesar evaluarea unei anamneze minuţioase, prin stabilirea particularităţilor de personalitate a copilului, aprecierea abilităţilor sale sociale şi gradul de socializare (dacă are prieteni, dacă la gradiniţă, gimnaziu, liceu nu are situaţii conflictuale, cum îşi petrece timpul liber), stabilirea factorilor interni, cît şi externi care ar putea induce o stare de tensiune, analizarea atmosferei din familia din care provine. Însă, un diagnostic de fobie specifică nu este justificat dacă fobia afectează semnificativ copilul.

**Tabelul 5.**

*Criteriile de diagnostic, în **fobia specifică.***

| Criteriul | Descrierea |
|---|---|
| A | Frică marcată şi persistentă, excesivă sau nejustificată, provocată de prezenţa sau anticiparea unui obiect sau situaţii specifice (*de exemplu:* zbor, înălţimi, animale, administrarea unei injecţii, vederea sîngelui). |
| B | Expunerea la stimulul fobic provoacă aproape în mod constant un răspuns anxios imediat care poate lua forma unui atac de panică circumscris situaţional sau predispus situaţional. *Notă:* La copii, anxietatea poate fi exprimată prin exclamaţii, accese coleroase, stupefacţie sau agaţare de ceva. |
| C | Persoana recunoaşte că frica sa este excesivă sau nejustificată.<br>*Notă:* La copii acest element poate fi absent. |
| D | Situaţia (situaţiile) fobică este evitată sau îndurată cu anxietate sau detresă intensă. |
| E | Evitarea, anticiparea anxioasă ori detresa în situaţia (situaţiile) temută(e) interferează semnificativ cu rutina normală a persoanei, cu activitatea şcolară (sau profesională) ori cu activităţile sau relaţiile sociale, ori există o detresă marcată în legătură cu faptul de a avea fobia. |
| F | La indivizii sub 18 ani, durata este de cel puţin 6 luni. |
| G | Anxietatea, atacurile de panică sau evitarea fobică asociată cu obiectul sau situaţia specifică nu sunt explicate mai bine de altă tulburare mentală, cum ar fi tulburarea obsesivo-compulsivă (*de exemplu:* frica de murdărie, la cineva cu obsesie referitoare la contaminare), stresul post-traumatic (*de exemplu:* evitarea stimulilor asociaţi cu un stresor sever), anxietatea de separare (*de exemplu:* evitarea şcolii), fobia sociala (*de exemplu:* evitarea situaţiilor sociale din cauza fricii de a nu fi pus în dificultate), panică cu agorafobie sau agorafobia fără istoric de panică. |

*După: Asociaţia Americană de Psihiatrie, 1994.*

**Fobia socială,** *numită şi anxietate socială,* este un tip de anxietate, determinată de senzaţii profunde de timiditate, ce induce teamă puternică, favorizînd ca persoana să se

simtă inconfortabil în situațiile sociale cotidiene.

*Epidemiologie.* Prevalența generală a fobiei sociale este estimată la 7-12%, iar 60% din copiii au asociată o altă tulburare de anxietate, de exemplu 10% au o tulburare de anxietate generalizată, deficit de atenție/tulburare de hiperactivitate sau fobie specifică. În alte cazuri, este în comorbiditate cu tulburarea de anxietate de separare (la copii mai mici), precum și cu mutismul selectiv. Fobia socială de multe ori duce la izolare socială extremă, astfel fiind un precursor pentru depresie.

După repartiția geografică, ponderea fobiei sociale este în funcție de cultura regiunii date, cu predominarea genului feminin, în raport de 1,5-2/1, însă în studiile experimentale efectuate s-a remarcat prevalarea genului masculin, iar vîrsta medie de debut, de obicei, este de circa 10 ani, deși durata medie pînă la administrarea tratamentului este de circa 28 de ani.

*Manifestările clinice* debutează brusc, după o experiență stresantă sau umilitoare, ori poate fi insidios, de regulă, în adolescență, uneori fără un istoric de inhibiție socială sau timiditate în copilărie, însă sunt raportate cazuri cu debut precoce în copilărie. Copiii cu fobie socială, comparativ cu adulții, nu evită total situațiile temute și pot fi incapabili să identifice etiologia anxietății lor, iar în perioada adultă, tulburarea se poate atenua ca intensitate sau chiar remite (vezi tabelul 6).

**Tabelul 6.**

*Criteriile de diagnostic, în **fobia socială.***

| Criteriul | Descrierea |
|---|---|
| **A** | O frică marcată și persistentă de una sau mai multe situații sociale sau de performanță, în care persoana este expusă unor oameni non-familiari sau unei posibile umiliri de către alții. Individul se teme că va acționa într-un mod (sau va prezenta simptome anxioase) care vor fi umilitoare sau jenante.<br>*Notă:* La copii, trebuie să existe proba capacității de relații sociale corespunzătoare etății cu persoane familiare, iar anxietatea trebuie să survină în situațiile cu egalii, nu doar în interacțiunile cu adulții. |
| **B** | Expunerea la situația socială temută provoacă aproape constant anxietate, care ia forma unui atac de panică limitat situațional sau predispus situațional.<br>*Notă:* La copii, anxietatea se poate exprima prin exclamații, accese coleroase, stupefacție sau retragere din situațiile sociale cu personae nefamiliare. |
| **C** | Persoana recunoaște că frica sa este excesivă sau nejustificată.<br>*Notă:* La copii, acest element poate fi absent. |
| **D** | Situațiile sociale sau de performanță temute sunt evitate sau chiar îndurate cu o anxietate sau detresă intensă. |
| **E** | Evitarea, anticiparea anxioasă sau detresă în situația (situațiile) socială sau de performanță temută interferează semnificativ cu rutina normală, cu funcționarea profesională (școlară) sau activitățile ori relațiile sociale sau există o detresă marcată în legătură cu faptul de a avea fobia. |
| **F** | La indivizii sub 18 ani, durata este de cel puțin 6 luni. |
| **G** | Frica sau evitarea nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanțe (de ex., un medicament) ori ale unei condiții medicale generale și nu este explicată mai bine de altă tulburare (de ex., panica cu sau fără-agorafobie, anxietatea de separare, tulburarea dismorfică corporală). |
| De *specificat* dacă:<br>Generalizată: dacă frica include cele mai multe situații sociale (a se lua în considerație, de asemenea, diagnosticul adițional de tulburare de personalitate evitantă). | |

*După: Asociația Americană de Psihiatrie, 1994.*

**Tulburarea obsesiv-compulsivă** se caracterizează prin obsesii (cauzînd o anxietate sau detresă marcată) şi/sau prin compulsii (neutralizînd anxietatea).

*Obsesiile* sunt idei, gînduri, impulsuri sau imagini persistente care cauzează o anxietate sau detresa marcată.

*Compulsiile* sunt comportamente repetitive sau acte mentale, pentru a preveni sau a reduce anxietatea sau detresa marcată.

**Epidemiologie.** Studiile pediatrice au estimat o prevalenţă generală de 1%-2,3%, cu o prevalenţă anuală de 0,7% şi repartiţie similară în majoritatea culturilor ale lumii, avînd ca substrat etiologic comun – anxietatea.

**Manifestările clinice.** Debutul este gradual, însă uneori poate fi acut, asociat cu tulburări de învăţare şi de comportament. Circa 5% au o evoluţie episodică, cu lipsa sau simptome minime între episoade. Există o incidenţă crescută a tulburarii obsesivo-compulsive cu tulburarea Tourette (35-50%), însă incidenţa tulburării Tourette în tulburarea obsesivo-compulsivă este mai redusă (5-7%), iar 20-30% dintre pacienţi cu tulburare obsesivo-compulsivă au relatat ticuri curente sau trecute (vezi tabelul 7).

La copii, tulburarea obsesivo-compulsivă se poate asocia cu infecţia cu streptococul beta-hemolitic grupa A şi se caracterizează prin debut prepuberal, asociat cu anomalii neurologice (mişcări coreiforme, hiperactivitate motorie) şi un debut brusc al simptomelor sau cu o evoluţie episodică, iar exacerbările sunt legate de infecţia streptococică.

**Tabelul 7.**

*Criteriile de diagnostic, în* ***tulburarea obsesiv-compulsivă***

| Criteriul | | Descrierea |
|---|---|---|
| *A* | | *Fie obsesii sau compulsii:* |
| ***Obsesii*** | *1* | Gînduri, impulsuri sau imagini persistente şi recurente care sunt experientate, la un moment dat în cursul tulburării, ca intrusive şi inadecvate, şi care cauzează o anxietate sau detresă considerabilă; excesive în legătură cu probleme reale de viaţă;<br>sau imagini, ori să le neutralizeze cu alte gînduri sau acţiuni. |
| | *2* | Gîndurile, impulsurile sau imaginile nu sunt pur şi simplu preocupări. |
| | *3* | Persoana încearcă să ignore sau să suprime astfel de gînduri, impulsuri. |
| | *4* | Persoana recunoaşte că gîndurile, impulsurile sau imaginile obsesive sunt un produs al propriei sale minţi (nu impuse din afară, ca în inserţia de gînduri). |
| ***Compulsii*** | *1* | Comportamente repetitive (de ex., spălatul mîinilor, ordonatul, verificatul) sau acte mentale (de ex. calculatul, repetarea de cuvinte în gînd) pe care persoana se simte constrînsă să le efectueze ca răspuns la o obsesie, ori conform unor reguli care trebuie să fie aplicate în mod rigid. |
| | *2* | Comportamentele sau actele mentale sunt destinate să prevină sau să reducă detresa, ori să prevină un eveniment sau o situaţie temută oarecare; însă, aceste comportamente sau acte mentale, sau nu sunt conectate în mod realist cu ceea ce sunt destinate să neutralizeze sau să prevină, ori sunt clar excesive. |
| **B** | | La un moment dat în cursul tulburării, persoana a recunoscut că obsesiile sau compulsiile sunt excesive sau iraţionale.<br>*Notă:* Aceasta nu se aplică la copii. |
| **C** | | Obsesiile sau compulsiile cauzează o detresă marcată, sunt consumătoare de timp (iau mai mult de o oră pe zi) sau interferează semnificativ cu rutina normală a persoanei, cu funcţionarea profesionala (sau şcolară) ori cu activităţile sau relaţiile sociale uzuale. |
| **D** | | Dacă este prezentă o altă tulburare pe axa I, conţinutul obsesiilor sau compulsiilor nu este restrîns la aceasta (de ex., preocuparea pentru mîncare, în prezenţa unei tulburări de comportament alimentar; preocupare referitoare la aspect, în prezenţa tulburării dismorfice corporale). |

| | |
|---|---|
| E | Perturbarea nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (de ex., un drog, un medicament) ori ale unei condiţii medicale generale. |

*După: Asociaţia Americană de Psihiatrie, 1994.*

***Tulburarea posttraumatică de stress***

***Stresul posttraumatic*** constituie retrăirea unui eveniment traumatic, asociată de simptome de excitaţie crescută şi de evitare a stimulilor asociaţi cu trauma.

**Epidemiologie.** Prima descriere a fost raportată la veteranii războiului din Vietnam.

**Manifestările clinice** sunt similare celor din tulburarea acută de stres, doar că perioada de evoluţie este mai mare (cel puţin trei luni), iar simptomele pot apărea şi la 6 luni de la evenimentul traumatic (vezi tabelul 8).

**Tabelul 8.**

*Criteriile de diagnostic, în* ***tulburarea post-traumatică de stress.***

| Criteriul | Descrierea |
|---|---|
| **A.** | *Persosna a fost expusă unui eveniment traumatic în care ambele dintre cele care urmează sunt prezente:* |
| 1 | persoana a experientat, a fost martoră ori a fost confruntată cu un eveniment sau evenimente care au implicat moartea efectivă, ameninţarea cu moartea ori o vătămare serioasă sau o periclitare a integrităţii corporale proprii ori a altora. |
| 2 | Răspunsul persoanei a implicat o frică intensă, neputinţă sau oroare.<br>*Notă:* La copii, aceasta poate fi exprimată, în schimb, printr-un comportament dezorganizat sau agitat. |
| **B.** | *Evenimentul traumatic este reexperimentat persistent într-unul (sau mai multe) din urmatoarele moduri:* |
| 1 | Amintiri detresante recurente şi intrusive ale evenimentului, incluzînd imagini, gînduri sau percepţii.<br>*Notă:* La copii mici, poate surveni un joc repetitiv în care sunt exprimate temeri sau aspecte ale traumei. |
| 2 | Vise detresante recurente ale evenimentului.<br>*Notă:* La copii, pot exista vise terifiante. |
| 3 | Acţiune şi simţire, ca şi cum evenimentul traumatic ar fi fost recurent (include sentimentul retrăirii experienţei, iluzii, halucinaţii şi episoade disociative de feed-back, inclusiv cele care survin la deşteptarea din somn sau cînd este intoxicat).<br>*Notă:* La copiii mici poate surveni reconstituirea traumei specific. |
| 4 | Detresa psihologică intensă la expunerea la stimuli interni sau externi care simbolizează sau seamană cu un aspect al evenimentului traumatic. |
| 5 | Reactivitate fiziologică la expunerea la stimuli interni sau externi care simbolizează sau seamană cu un aspect al evenimentului traumatic. |
| **C.** | *Evitarea persistentă a stimulilor asociaţi cu trauma şi paralizia reactivităţii generale (care nu era prezentă înaintea traumei), dupa cum este indicat de trei (sau mai multe) dintre urmatoarele:* |
| 1 | Eforturi de a evita gîndurile, sentimentele sau conversaţiile asociate cu trauma. |
| 2 | Eforturi de a evita activităţi, locuri sau persoane care deşteaptă amintiri ale traumei. |
| 3 | Incapacitatea de a evoca un aspect important al traumei. |
| 4 | Diminuare marcată a interesului sau participării la activităţi semnificative. |
| 5 | Sentiment de detaşare sau de înstrăinare de alţii. |
| 6 | Gama restrînsă a afectului. |
| 7 | Sentimental de viitor îngustat. |
| **D.** | *Simptome persistente de excitaţie crescută (care nu erau prezente înainte de traumă), după cum este indicat de două (sau de mai multe) dintre urmatoarele:* |
| 1 | Dificultate în adormire sau în a rămîne adormit. |

| | |
|---|---|
| 2 | Iritabilitate sau accese coleroase. |
| 3 | Dificultate în concentrare. |
| 4 | Hipervigilitate. |
| 5 | Răspuns de tresărire exagerat. |
| **E.** | *Durata perturbării (simptomele de la criteriile B, C şi D) este de mai mult de 1 lună.* |
| **F.** | *Perturbarea cauzează o detresă sau deteriorare semnificativă clinic în domeniul social, profesional sau în alte domenii importante de funcţionare.* |
| **De *specificat* dacă:**<br>**Acut** – durata simptomelor este mai puţin de 3 luni.<br>**Cronic** – durata simptomelor este de 3 luni sau mai mult.<br>**De *specificat* dacă:**<br>**Cu debut tardiv** – debutul simptomelor survine la cel puţin 6 luni după stresor. | |

*După: Asociaţia Americană de Psihiatrie, 1994.*

**Tulburarea acută de stress**

***Stresul acut*** se caracterizeaza prin simptome similare celor ale stresului posttraumatic care apar imediat, ca urmare a unui eveniment traumatic extrem.

**Manifestările clinice** ale stresului acut debutează în timpul sau imediat după traumă, durînd cel puţin 2 zile şi se ameliorează în 4 săptămîni (vezi tabelul 9). Apar simptome disociative, are loc o diminuare a reactivităţii emoţionale, dificultăţi în concentrare, copii se simt detaşaţi de corpurile lor, realizînd lumea ca ireală sau ca asemanătoare visului, iar prezenţa cel puţin a unui simptom din fiecare grupă de simptome cerute pentru stresul posttraumatic este obligatorie.

**Tabelul 9.**

*Criteriile de diagnostic, în **tulburarea acută de stress**.*

| Criteriul | Descrierea |
|---|---|
| **A.** | *Persoana a fost expusă unui eveniment traumatic în care ambele dintre urmatoarele sunt prezente:* |
| 1 | Persoana a experientat, a fost martoră ori a fost confruntată cu un eveniment sau cu evenimente care implică moartea sau vătămarea gravă, efectivă sau ameninţătoare, ori o ameninţare a integrităţii sale sau a altora. |
| 2 | Răspunsul persoanei implică frica intensă, neputinţa sau oroarea. |
| **B.** | *Fie în timpul experientării, fie după experientarea evenimentului detresant, individul are 3 (sau mai multe) dintre următoarele simptome:* |
| 1 | Sentimental subiectiv de insensibilitate, de detaşare sau de absenţă a reactivităţii emoţionale. |
| 2 | O reducere a conştiinţei ambianţei. |
| 3 | Derealizare. |
| 4 | Depersonalizare. |
| 5 | Amnezie disociativă (incapacitatea de a evoca un aspect important al traumei). |
| **C.** | Evenimentul traumatic este reexperientat persistent în cel puţin unul din următoarele moduri: imagini, gînduri, vise, iluzii, sentimentul de retrăire a experienţei ori detresă la expunerea la lucruri care amintesc evenimentul traumatic. |
| **D.** | Evitarea marcată a stimuliior care deşteaptă amintiri ale traumei (*de exemplu:* gînduri, sentimente, conversaţii, activităţi, locuri, oameni). |
| **E.** | Simptome marcate de anxietate sau de excitaţie crescută (*de exemplu:* dificultate în adormire, iritabilitate, capacitate de concentrare redusă, hipervigilitate, răspuns de tresărire exagerat, nelinişte motorie). |
| **F.** | Perturbarea cauzează o detresă sau deteriorare semnificativă clinic în domeniul social, profesional sau în alte domenii importante de funcţionare ori deteriorarea capacităţii de a îndeplini unele sarcini necesare, cum ar fi obţinerea asistenţei medicale ori mobilizarea resurselor personale pentru a vorbi membrilor familiei despre experienţa traumatică. |

| | |
|---|---|
| **G.** | Perturbarea durează minimum 2 zile şi maximum 4 săptămîni de la evenimentul traumatic şi survine în decurs de 4 săptămîni de la evenimentul traumatic. |
| **H.** | Perturbarea nu se datorează efectelor fiziologice directe ale unei substanţe (de exemplu: un medicament) ori ale unei condiţii medicale generale, nu este explicată mai bine de tulburarea psihotică scurtă şi nu este pur şi simplu o exacerbare a unei tulburări preexistente pe axa I sau axa II. |

*După: Asociaţia Americană de Psihiatrie, 1994.*

**Tratamentul**

Principiile terapeutice se bazează pe caracterul complex al simptomatologiei (digestivă şi neuropsihologică), astfel pacienţii fiind abordaţi pe ambele căi.

Manifestările digestive necesitînd explicaţii raţionale şi convingerea pacientului în lipsa unui medicament ce ar ameliora simptomatologia, iar cele neuropsihologice necesitînd utilizarea psihoterapiei (tehnici de relaxare, meditaţie transcedentală, hipnoterapia) şi în formele medii şi severe, chiar tratament medicamentos (antidepresive, anxiolitice, etc.). Important este ca pacientul să înţeleagă că, tratamentul medicamentos este o terapie secundară, ulterior psihoterapiei.

**Psihoterapia comportamental-cognitivă** se bazeaza pe desensibilizarea sistematică, prin colaborarea *„psihoterapeut – pacient"*, avînd avantajul major de-a preveni recăderile, comparativ cu terapia medicamentoasă.

**Durata terapiei** este variabilă în funcţie de durata tulburării şi complicaţiile ei. În caz de debut recent şi fără complicaţii numărul mediu de şedinţe este de 8-10, iar durata unei şedinţe poate fi standard (şedinţe săptămînale cu durată între 45 min şi o oră) şi intensivă (cîteva şedinţe/săptămînă cu durată variabilă), consolidate în ambele cazuri prin completarea cu teme pentru acasă.

**Partea cognitivă (modificarea modului de a gîndi)** este o terapie de psihoeducaţie a pacientului explicîndu-se mecanismele de declanşare, întreţinere şi recădere a anxietăţii. Metoda prevede expunerea progresivă la stimuli care produc teama, astfel că pacientul în loc să evite situaţiile anxiogene, se confruntă, în mod gradat, cu ele, asigurîndu-se că situaţia nu e chiar atît de periculoasă.

**Partea comportamentală (consiliere, partea comportamentală)** este cea mai eficientă terapie, bazată pe modificarea comportamentului, tehnica principală fiind expunerea la situaţiile pe care pacientul le evită, fără a lua măsurile de asigurare obişnuite, pînă cînd anxietatea scade.

Psihoterapia mai include: psihanaliză, hipnoză, tehnicile de relaxare, ce pot atenua simptomele de anxietate şi panică.

**Tratamentul medicamentos** are ca obiective: reducerea numărului şi frecvenţei atacurilor de panică, diminuarea anxietăţii şi ameliorarea calităţii vieţii, iar preparatele medicamentoase includ:

- *inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)*:
  - Paroxetina*.
  - Sertralina (copii<6 ani*),
  - Fluoxetina (copii<7 ani*),
  - Fluvoxamina (copii<8 ani*).
- *antidepresive triciclice:*
  - imipramina.
  - amitriptilina,
  - clomipramina (copii<10 ani*),
  - trimipramin (copii<12 ani*).
- *benzodiazipine:*
  - alprazolam (copii<18 ani*),
  - lorazepam,
  - clonazepam,
  - diazepam.

* *– siguranţă şi eficacitatea printre populaţia pediatrică n-a fost stabilită.*

***Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei***

**Sertralina**

*Forma de livrare:*

– comprimate 25 mg, 50 mg, 100 mg.

*Doza:*

- 6-12 ani: 25 mg/zi, *per os*, 1 priză;
- 13-17 ani: 50 mg/zi, *per os*, 1 priză;
- doza poate şi majorată gradual, însă doza maximă să nu depăşească 200 mg/zi.

**Fluoxetina**

*Forma de livrare:*

- comprimate 10 mg, 60 mg,
- capsule 20 mg, 40 mg, 90 mg;
- soluție 20mg/5 ml.

*Doza:*

- >7 ani: 10 mg/zi, *per os*, 1 priză;
- doza poate fi majorată gradual, în 2 săpt., însă doza maximă să nu depășească 20 mg/zi.

**Fluvoxamina**

*Forma de livrare:*

- comprimate 25 mg, 50 mg, 100 mg.

*Doza:*

- >8 ani: 25 mg/zi, *per os*, 1 priză;
- doza poate fi majorată gradual, cu 25 mg la 4-7 zile, însă doza maximă să nu depășească 200 mg/zi (8-12 ani) și 300 mg (>12 ani).

***Antidepresive triciclice***

**Imipramina**

*Forma de livrare:*

- comprimate 10 mg, 25 mg, 50 mg.

*Doza:*

***depresie***

- 1,5 mg/kgc/zi, *per os*, în 3 prize,
- doza poate fi majorată gradual la fiecare 3-4 zile cu 1 mg/kg, dar să nu depășească 5mg/kgc/zi.
- adolescenți: 30-40 mg/zi, *per os*, în 3 prize, să nu depășească 100 mg/zi.

***durere cronică***

- 0,2-0,4 mg/kgc/zi, *per os*, în 3 prize,
- doza poate fi majorată gradual cu 0,1-0,2 mg/kgc la fiecare 2-3 zile, dar să nu depășească 1-3 mg/kgc/zi.

**Amitriptilina**

*Forma de livrare:*

- comprimate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

*Doza:*

***depresie***

***copii***

- *primele 3 zile:* 1 mg/kgc/zi, *per os*, în 3 prize;
- *apoi:* 1,5 mg/kgc/zi, *per os*, în 3 prize.

***adolescenții***

- 25-50 mg/zi, per os, în 3 prize;
- doza poate fi majorată gradual pînă la 100 mg/zi.

***durere cronică***

- *inițial:* 0,1 mg/kgc/zi, per os, în 3 prize;
- *de menținere:* 0,5-2 mg/kgc/zi, per os, în 3 prize.

**Clomipramina**

*Forma de livrare:*

- capsule 25 mg, 50 mg, 75 mg.

*Doza:*

- >10 ani: 25 mg/zi, *per os, apoi*
- doza poate fi majorată gradual pînă la 3 mg/kgc/zi sau 100-200 mg/zi.

**Trimipramin**

*Forma de livrare:*

- capsule 25 mg, 50 mg, 100 mg.

*Doza:*

- ≥12 ani: 50 mg/zi, apoi 100 mg/zi.

***Benzodiazipine***

**Lorazepam**

*Forma de livrare:*

- comprimate 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg,
- soluție 2mg/1ml.

*Doza:*

- 0,05 mg/kgc/priză, *per os*, 3-6 prize,
- doza maximală 2 mg/priză.

**Clonazepam**

*Forma de livrare:*

- comprimate 0,125 mg, 0,25 mg, 0, 5 mg, 1 mg, 2 mg.

*Doza:*

**<6 ani**

- doza potențial toxică: 0,05 mg/kgc.

**<10 ani sau <30 kg**

- 0,01-0,03 mg/kgc/zi, per os, în 3 prize
- doza poate fi majorată gradual cu 0,25-0,5 mg/zi la 3 zile
- doza maximă 0,1-0,2 mg/kgc/zi, per os, în 3 prize
- doza de menținere: 0,1-0,2 mg/kgc/zi, per os, în 3 prize.

**>10 ani sau >30 kg**

- 1,5 mg/zi, per os, în 3 prize.

- doza poate fi majorată gradual cu 0,5-1 mg/zi la 3 zile, doza maximă 20 mg/zi
- doza de menținere: 0,05-0,2 mg/kgc/zi, *per os*, în 3 prize, doza maximă 20 mg/zi.

**Diazepam**

*Forma de livrare:*

- comprimate 2 mg, 5 mg, 10 mg;
- soluție 2mg/10ml.

*Doza:*

- copii < 6 luni: nu este recomandat;
- 0,12-0,8 mg/kgc/zi, *per os*, 3-4 prize,
- 0,04-0,2 mg/kgc/zi, *i/v, i/m*, la 2-4h; maximal 0,6 mg/kgc pe parcursul a 8h.

Însă, la întreruperea tratamentului au o rată de recădere de 80-90%, în absența psihoterapiei.

**Terapia combinată** este mai eficientă decît monoterapia, cu ameliorare clinică în cîteva săptămîni, iar persistența simptomatologiei la 6-8 săptămîni, prevede majorarea dozelor sau schimbarea medicamentului. Durata tratamentului este mai mult de un an, cu reducerea gradată a dozei în cîteva săptămîni. Reapariția simptomelor impune reluarea tratamentului, însă inițial se vor exclude și alte patologii asociate, ce ar menține simptomatologia.

# Invaziile parazitare

**Definiţie**

***Invaziile parazitare*** constituie prezenţa parazitului în organismul uman.

Parazitozele digestive se grupează conform criteriilor etiologice (vezi tabelul 1).

**Tabelul 1.**

Tipurile de paraziţi.

| Nematode | Cestode | Protozoare | Trematode |
|---|---|---|---|
| *Oxiuris vermicularis* | *Taenia solium, T. saginata* | *Giardia lamblia* | *Fasciola hepatica* |
| – oxiuroza | – teniază | – giardiază | – fasciolozã |
| *Ascaris Lumbricoides* | *Hymenolepis nana* | *Entamoeba histolyteca* | *Opisthorchis felineus* |
| – ascaridioză | – himenolepidoză | – amebiază | – opistorhoză |
| *Toxocara canis* | *Diphyllobotrium latum* | *Balantidium coli* | *Clornorochis sinensis* |
| – toxocaroză | – botriocefaloză | – balantidioză | – clornorochiază |
| *Trichinella spiralis* | *Echinococcus granulosus* | | |
| – trichineloză | – echinococoză | | |
| *Ankilostoma duodenalis* | *Alveococcus multilocularis* | | |
| – anchilostomiază | – alveococoză | | |
| *Trichuris trichiura* | | | |
| – tricocefaloză | | | |
| *Strongyloides stercoralis* | | | |
| – strongiloidoză | | | |

# Nematodele

Nematodele parazitează în special gazdele carnivore. Au corpul alungit, nesegmentat, iar porţiunea anterioară este îngustată şi posedă 3 buze, porţiunea posterioară este contodentă şi se sfîrşeşte cu orificiul anal. Corpul nematodelor este constituit din 3 straturi: cuticula, hipodermul şi muşchii.

## Oxiuroza

***Oxiuroza*** – maladie cauzată de prezenţa în organismul uman a nematodei din genul *Enterobius*, familia *Oxiuridae*.

**Epidemiologie.** Oxiuroza este o infestaţie frecvent întîlnită, cu prevalenţă maximă la vîrsta de 5-9ani, dar pot fi afectate toate vîrstele.

**Etiologie.** Infestaţia este provocată de *Enterobius vermicularis (Ascaris vermicularis, Oxiuris vermicularis)*, parazit cu o lungime ce nu depăşeşte 1cm, cu o gamă vastă de culori: de la una albicioasă sau galbenă pînă la culori întunecate. Ouăle de oxiuri au zecimi de milimetri şi au formă ovalară, alungită, uşor asimetrică, sunt transparente, cenuşii cu înveliş subţire alcătuit

din 2 membrane. În interiorul oului poate fi vizualizat un embrion, care timp de 2-4 ore se poate transforma în larvă infestantă.

***Sursa de infestație*** este copilul sau adultul infectat.

***Mecanismul de transmitere*** este fecal-oral (mîini, obiecte, jucării murdare, lenjerie). Un alt mijloc de trasmnitere pot fi muștele și taracanii.

**Ciclul parazitar.** Din cavitatea bucală ouăle pătrund în stomac, localizîndu-se ulterior în regiunea cecoapendiculară, unde timp de 3 săptămîni se maturizează. Masculii după copulare pier, iar femela migrează în regiunea inferioară a colonului pînă la maturarea ouălor. Pentru desăvîrșirea maturării ouălor sunt necesare cantități sporite de oxigen, deaceea femela migrează în regiunea orificiului anal, unde în pliurile anale și în regiunile perianale depune ouă embrionale, după care moare (vezi figura 1). O femelă de *Enterobius vermicularis* este capabilă de a depune într-o noapte pînă la 11000 mii de ouă.

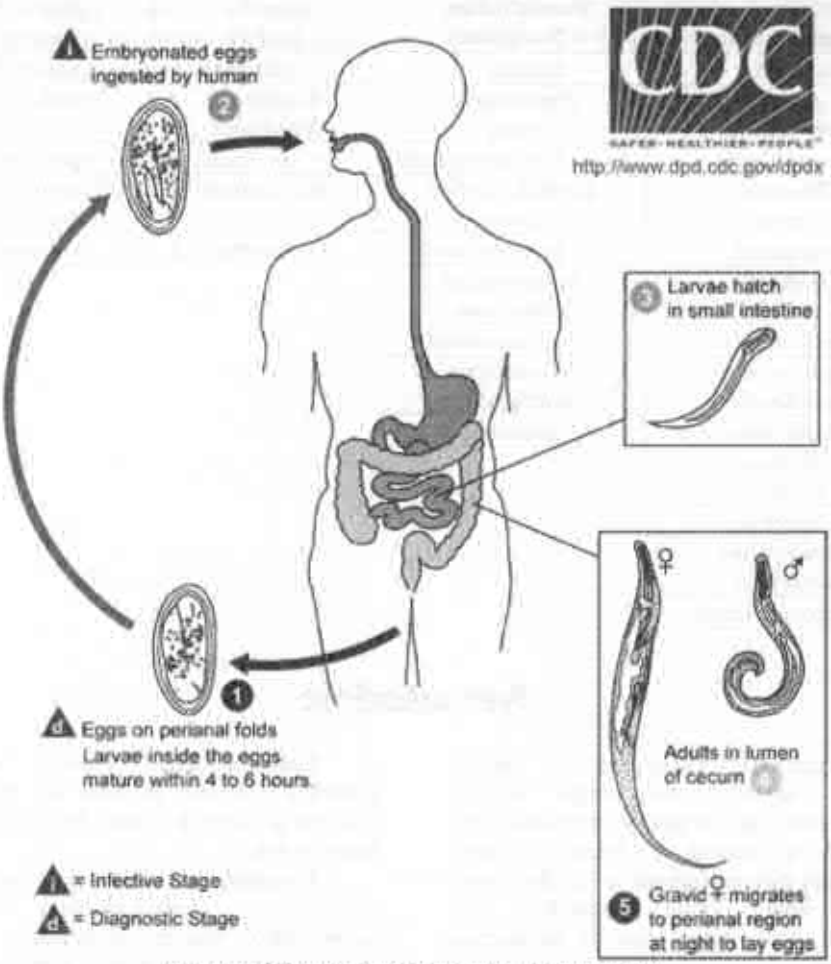



**fig. 1.** *Ciclul parazitar al Enterobius vermicularis.*

Apariţia larvelor din ouăle depuse se petrece timp de 6-8 ore fiind însoţită de prurit şi disconfort anal repetat. Senzaţiile neplăcute şi pruritul impun copilul la scărpinături în timpul cărora ouăle nimeresc sub unghii, iar datorită viciului copiilor de a pune mîinile în gură, are loc fenomenul de autoinvazie. Dar acest viciu nu se dovedeşte a fi unica sursă de autoinvazie, ouăle pot nimeri pe albituri, podele, pot fi ridicate în aer cu praful apoi pot nimeri în apă, pe alimente, se pot precipita pe masă, dulapuri, jucării, etc. După eliminarea ouălor în mediul înconjurător în prezenţa condiţiilor optime (temperatură şi umiditate) larva de oxiuri poate deveni matură cu potenţial pentru infestare timp de 4-5ore cu supravieţuire maximă pînă la 3săptămîni.

**Patogeneza.** Acţiunea mecanică asupra mucoasei intestinale este exercitată în special de femele, avînd o coadă relativ lungă şi ascuţită, la deplasare pe suprafaţa mucoasei cauzează leziuni superficiale, dereglînd bariera mucosală de protecţie şi favorizînd astfel pătrunderea microflorei intestinale în peretele intestinal cu iniţierea reacţiilor inflamatorii şi edemului. Uneori are loc inocularea parazitului transmucosal. Există oxiuri, care-şi inoculează 2/3 – 3/4 din corpul său în grosimea musculară, evoluînd cu formarea reacţiilor granulomatoase şi granuloamelor. Anemia din această parazitoză este determinată de caracterul hematofag de alimentaţie. Cu toate că nu a fost determinată prezenţa endotoxinelor în patogenia acestei parazitoze un rol aparte îl constituie şi veriga toxicoalergică.

*Debutul bolii* de obicei este asimptomatic, iar **manifestările clinice** apar după 12-14zile din momentul infestării, cu disconfort cauzat de prurit şi hiperemie anală şi perineală, în special după evacuarea scaunelor. Copiii devin capricioşi, labili emoţional, scrîşnesc din dinţi, dorm rău din cauza pruritului anal, mai ales noaptea, îşi provoacă leziuni de grataj, care ulterior se pot suprainfecta şi exematiza. La fetiţe pătrunderea larvelor în vagin provoacă vulvovaginite, uretrite, leucoree şi interes deosebit faţă de organele genitale din cauza disconfortului, enurezis.

Semnele digestive sunt nespecifice. Unii copii acuză greţuri, vomă, scaun lichid, dureri abdominale, care pot mima o apendicită.

**Diagnosticul** de cele mai multe ori este pus de către părinţi, care observă viermii adulţi, în regiunea anală perianală, pliuri cutanate şi pe albituri, iar în cazul unei populaţii numeroase de aceşti paraziţi ei pot fi depistaţi şi în masele fecale.

***Examenul coproparazitologic*** este repetat, negativ în majoritatea cazurilor, deoarece ouăle nu sunt depuse în intestin.

***Amprentele perianale după metoda Rabinovici*** **sau** ***bandeletele-lipici*** sunt mai informative. Bandeleta-lipici este un celofan transparent pentru colectarea ouălor din regiunea perianală. Pentru aceasta dimineaţa, înainte de procedurile igienice, bandeleta se aplică în regiunea perianală presîndu-se bine plicile. După aceasta bandeleta se aplică pe o lamă de sticlă şi este privită la microscop. Dacă copilul este infestat, dar în ajunul colectării nu a fost depunere de ouă, testul poate fi negativ. De aceea colectarea se repetă timp de 1-2 săptămîni.

***Raclajul superficial,*** fin al regiunii anale cu examinarea microscopică ulterioară poate înlocui frotiurile amprentă şi bandeleta-lipici.

***Hemoleucograma*** poate fi informativă prin cozinofilie (de cele mai dese ori moderată – 5-10% ) şi anemie moderată.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu: apendicita, ascaridiaza, lambliaza, dermatita de contact.

**Tratamentul profilactic** include excluderea sursei de infestaţie, protejarea mediului de poluarea cu ouă de oxiuri şi limitarea pînă la excludere a circumstanţelor de transmitere a acestei infestaţii. Luînd în consideraţie rezistenţa scăzută a ouălor de oxiuri faţă de factorii mediului ambiant, dehelmintizarea trebuie completată prin respectarea unor cerinţe igienice stricte în vederea evitării autoinvazici prin spălatul mîinilor înainte de mîncare, tăierea regulată a unghiilor, toaleta organelor genitale şi regiunii perianale cu săpun hipoalergen sau cu soluţie slabă de permanganat de caliu. Copiii nu trebuie să doarmă în lenjeria care a fost purtată în timpul zilei, pe scară ca trebuie înlocuită cu albituri spălate şi călcate. Pijamalele se îmbracă deasupra chiloţeilor.

Dimineaţa, după o toaletă adecvată a organelor genitale şi regiunii perianale se îmbrăca lenjerie curată, prelucrată minuţios prin spălare şi călcare. Trebuie interzisă îmbrăcarea repetată a albiturilor, care nu au fost prelucrate. Podelele, lucrurile de menaj, jucăriile şi obiectele de uz personal trebuiesc şterse cu cîrpă umedă, care se opăreşte după prelucrare, dacă obiectele rezistă la apă fierbinte, o asemenea prelucrare este necesară. Aceste reguli de igienă personală trebuiesc respectate pe întreaga perioadă a curei de tratament. La trei săptămîni de la tratament se efectuează triplul control coprologic în 1, 2 şi a 3-a zi.

În vederea protejării mediului înconjurător de poluarea cu ouă de helminţi se cere dereticarea umedă a odăilor, prelucrarea oalelor şi scaunelor cu apă clocotită, aerisirea şi uscarea la soare sau sub raze ultraviolete timp de 30min a păturilor, saltelelor şi pernelor.

**Tratamentul medicamentos** constă în administrarea antiparazitarelor, care, indiferent de eficienţă, se repetă cu acelaşi preparat la interval de 2săptămîni. Se consideră că paraziţii posedă o sensibilitate individuală faţă de anumite preparate. Din aceste considerente în cazul aprobării unui preparat, el trebuie indicat pentru toţi membrii familiei şi în colectivităţile de copii. Pentru vîrsta de copil este indicat unul din preparate Pyrantel, Mebendazol, Albendazol.

**Pyrantel**

*Forma de livrare:*

– suspensie buvabilă 250mg/15ml, 750mg/15ml, 5%/15ml;

*Doza:*

– <2 ani: eficacitatea n-a fost determinată;
– >2 ani: 11 mg/kgc, priză unică, postprandial seara, 1 zi.

**Mebendazol (Vermox)**

*Forma de livrare:*

- comprimate 100 mg N6.

*Doza:*

- <3 ani: 2,5 mg/kgc/zi, *per os*, priză unică, postprandial seara, 1 zi;
- 3-6 ani: 5 mg/kgc/zi, *per os*, priză unică, postprandial seara, 1 zi;
- 7 ani: 10 mg/kgc/zi, *per os*, priză unică, postprandial seara, 1 zi;

**Albendazol (Helmizol)**

*Forma de livrare:*

– comprimate filmate de 200 mg N6, N40.

*Doza:*

- 1-2 ani: 10 mg/kgc/zi, *per os*, priză unică, >2 ani: 400 mg/zi, *per os*, priză unică.

*Cura de tratament se repetă la 2 săptămîni, uneori şi la 4 săptămîni, în vederea recăderilor frecvente a infecţiei.*

După finisarea curei de tratament, se efectuează 3 amprente perianale sau lavaje, la interval de 1-2zile. Dacă este necesar, cura de tratament se repetă.

**Evoluţia, complicaţiile, pronosticul.** Maladia, ca regulă, evoluează cu frecvente reinfestaţii, iar complicaţiile posibile sunt leziunile de grataj cu suprainfectare, excoriaţii, exematizări perianale, vulvovaginite. Prognosticul este favorabil.

## Ascaridoza

**Ascaridoza** – maladie cauzată de prezenţa în organismul uman a reprezentanţilor din familia *Ascaridae*.

**Epidemiologie.** La nivel mondial, mai mult de 1,4miliarde persoane sunt infectate cu ascaridiaza: Asia şi regiunea Oceania - 75%, Africa şi Orientul Mijlociu - 16,7%; America de Sud, America Centrală, şi Caraibe - 8,3%. Ascaridoza este prezentă în cel puţin 150 dintre cele 218 ţări din lume. Prevalenţa variază între ţări şi în cadrul comunităţilor acestor ţări. După deparazitare, reinfectarea are loc în termen de 2-6 luni, în special, în ţările în curs de dezvoltare.



**fig. 2.** *Ascaris Lumbricoides.*

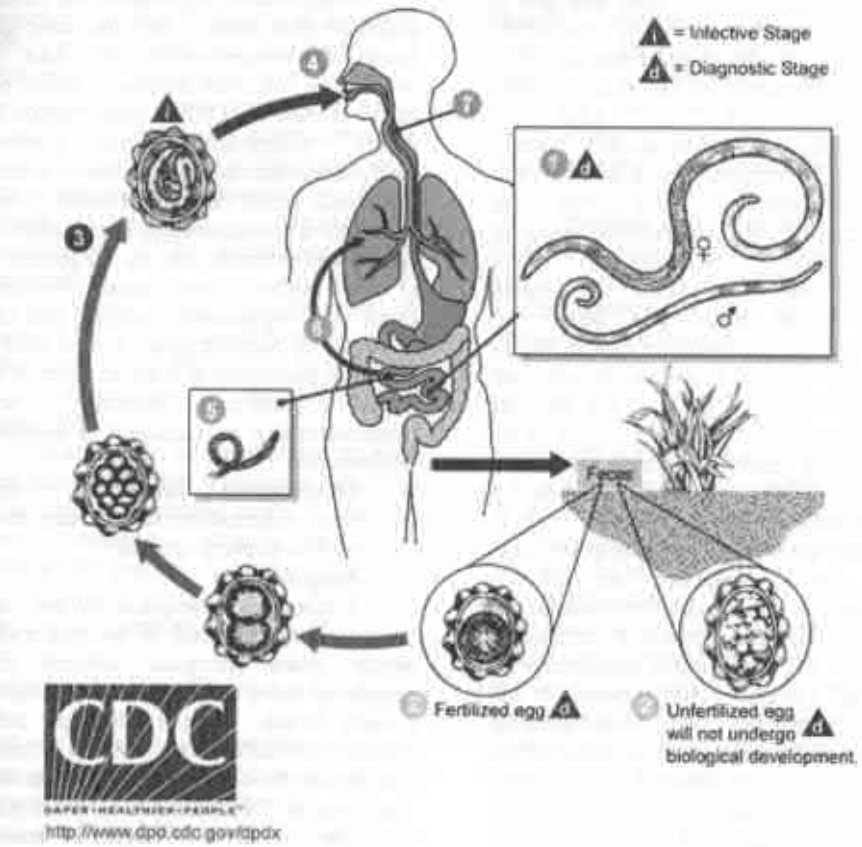



**fig. 3.** *Ciclul parazitar al Ascaris Lumbricoides.*

**Etiologie.** *Ascaris Lumbricoides* este un parazit de culoare roz-albuie, de formă cilindrică, îngustat la capete, cu o grosime de 3-4 mm şi o lungime 25-40 cm (vezi figura 2). În dezvoltarea sa parcurge 4 etape dintre care, una în afara organismului şi anume în sol, moment ce amplasează parazitul dat către geohelminţi.

***Sursa de infestaţie*** este omul infestat, care elimină cu fecaliile un număr impunător de ouă.

***Mecanismul de transmitere*** este fecal-oral.

**Ciclul parazitar**. Ouăle embrionate (larve de stadiul I), din cavitatea bucală ajung în stomac, unde sub acţiunea sucului gastric se dizolvă membrana de protecţie eliberîndu-se larvele de stadiul II, iar în intestin aderă cu porţiunea anterioară de peretele intestinal, perforează capilarele vasculare, nimeresc în circuitul sangvin intestinal şi continuă prin vena portă, parcurgînd venele hepatice pînă în vena cavă inferioară, de unde cu fluxul sangvin direct ajunge în inima dreaptă, apoi în trunchiul pulmonar şi pulmoni (vezi figura 3). Cînd perforarea intestinală nu reuşeşte cu pătrun-derea parazitului în patul sangvin, larvele pot nimeri şi în cavitatea peritoneală după care se îndreaptă spre capsula hepatică, care fiind penetrată permite pătrunderea paraziţilor în venele suprahepatice, apoi în vena portă, urmînd calea comună spre inima dreaptă, trunchi pulmonar şi pulmoni. Migrarea larvelor către alveolele pulmonare

se face în pusee de la a 3-a pînă la a 10-a zi din momentul infestaţiei. Nimerite în septurile intraalveolare cu fluxul pulmonar sangvin, larvele extravazează în lumenul acestora cauzînd hemoragii în focar şi bronhopneumonii. În cadrul angajării larvelor în bronşii şi bronşiole provoacă bronşiolită şi bronşită obstructivă, prin tusă se exteriorizează şi pier, iar înghiţite ajung în intestinul subţire continuîndu-şi ciclul biologic ca larve de stadiul III. Durata necesară pentru maturizarea ouălor în femelele apte pentru înmulţire este în mediu de 60-65zile. După fecundare femela este capabilă de a depune pînă la 200 000 ouă imature, care prin excremente ajungînd în sol şi în condiţii prielnice (umezeală, oxigenare, temperatură) îşi ating maturitatea timp de 2-3 săptămîni devenind larve de stadiul I.

**Patogeneza.** *În perioada migrării*, care durează cîteva săptămîni are loc o sensibilizare a organismului cu metaboliţii rezultaţi din activitatea vitală a parazitului. *Faza intestinală*, care durează aproximativ un an provoacă schimbări iritativ-traumatice sau ocluzive, infecţioase sau toxico-alergică. Local la nivelul trecerii a larvelor în circulaţia sangvină se vizualizează hemoragii punctiforme, iar în jurul larvelor care mor se concentrează macrofage şi eozinofile determinînd reacţie granulomatoasă locală. Obstruarea ductului pancreatic poate crea premize pentru o stază a sucului pancreatic cu dezvoltarea ulterioară a unei pancreatite acute. Migrarea prin sistemul hepatobiliar poate fi cauza distrucţiilor şi necrozelor hepatobiliare.

**Manifestările clinice** în majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, deşi sunt şi în funcţie de stadiul infestaţiei: larvă (care migrează) sau vierme adult şi de organele implicate.

***Manifestările digestive*** decurg cu anorexie, greţuri, vomă, caracteristic fiind durerile abdominale discrete sau colicative localizate de obicei periombilical sau epigastric frecvent asociate cu diaree. Pătrunderea paraziţilor în căile biliare poate provoca icter mecanic, iar obstrucţia ductului pancreatic o pancreatită acută.

***Manifestările neurologice*** debutează prin iritabilitate, apatie, fatigabilitate, cefalee, somn neliniştit, coşmaruri nocturne.

***Manifestările respiratorii*** apar în timpul migraţiei pulmonare a larvelor, care la fel, poate fi asimptomatică, cu tuse, jenă respiratorie sau chiar dispnee. Larvele pot fi cauza infiltratului Löffler, care evoluează, de obicei, asimptomatic prin eozinofilie periferică şi opacifieri pulmonare ce se menţin o perioadă scurtă de timp (3-5zile). Ulterior, în funcţie de ciclul biologic al parazitului, pot apărea subfebrilitate, stare de rău general, tuse şi raluri uscate, uneori dureri toracice. În cazul cînd organismul copilului este slăbit, infestaţia cu ascaride poate evolua ceva mai grav prin pneumonii şi bronşite acute cu febră înaltă, dispnee marcată, accese pseudoastmatice cu rezistenţă la tratamentul antibacterian.

***Manifestările cutanate:*** erupţii urticariene, eritematoase sau buloase, care au tendinţă de a dispărea spontan.

**Diagnosticul**

***Examenul coproparazitologic*** atestă paraziţi adulţi sau ouă de ascarizi, care au aspect ovalar neregulat acoperit de o membrană dublă cu învelişul extern rugos, de culoare brună. Lipsa ouălor nu exclude prezenţa infestaţiei, mai cu seamă în cazurile cînd larvele de *Ascaris lumbricoidis* se află în stadiu imatur. Din momentul infestării pînă la depunerea ouălor (2luni) examenul coproparazitologic este negativ.

***Testul imunoenzimatic ELISA*** relevă în faza de migrare IgA şi IgG specifice.

***Hemoleucograma*** arată eozinofilie marcată, VSH crescut, în special, în perioada de migrare a parazitului, posibil – leucocitoză.

***Examenul radiologic al cutiei toracice*** poate vizualiza infiltratele Löffler, însă acestea se menţin doar 3-5 zile şi sunt caracteristice doar fazei de migrare (tisulare).

***Proteina C-reactivă*** – nu se consideră patognomonică pentru diagnosticul ascaridiazei, dar caracterizează persistenţa proceselor inflamatorii, prin infiltratele Löffler.

**Tratatmentul profilactic** constă în respectarea regulilor igienice prin scufundarea pentru cîteva secunde în apă fierbinte a fructelor şi legumelor înainte de consumare, înlăturarea la copii a viciului de a pune mîna în gură, tăierea regulată a unghiilor, spălarea mîinilor înainte de masă şi după contactul cu

animale, lupta împotriva muştelor, gîndacilor de bucătărie. În localităţile unde se apreciază 25-30% de infestaţi se va efectua o dehelmintizare totală a locuitorilor.

**Tratamentul medicamentos** se aplică nu doar la depistarea microscopică a parazitului sau ouălor, dar şi atunci cînd sunt şi alte semne clinice şi paraclince sugestive. Medicaţia prevede administrarea antiparazitarelor şi în funcţie de caz – antihistaminice.

Eficacitatea de eradicare a albendazolului, mebendazolului şi pyrantelului este de 88%, 95% şi respectiv 88% (*Organizaţia Mondială a Sănătăţii,2004*).

Medicamentele antihelminthice nu sunt recomandate pacienţilor din zonele endemice, care au dureri abdominale acute, cu sau fără obstrucţie intestinală parţială, din cauza riscului de precipitare a obstrucţiei complete.

**Mebendazol (Vermox)**

*Forma de livrare:*

- comprimate 100 mg N6.

*Doza:*

- 200 mg/zi (cîte 1 comprimat dimineaţa şi seara), *per os*, în 2 prize, 3 zile, indiferent de masa corporală şi vîrstă.
- cura se repetă la 2 săptămîni, în vederea recăderilor frecvente a infecţiei.

**Albendazol (Helmizol)**

*Forma de livrare:*

- comprimate filmate de 200 mg N6, N40.

*Doza:*

- 1-2 ani: 10 mg/kgc/zi, priză unică, 1 zi;
- >2 ani: 400 mg/zi, priză unică, 1 zi.

**Pyrantel**

*Forma de livrare:*

- suspensie buvabilă 250mg/15ml, 750mg/15ml, 5%/15ml.

*Doza:*

- 11mg/kgc, în priză unică, în timpul mesei, 3 zile;
- doza maximă 1g.

**Tratamentul chirurgical** este necesar în cazul cînd invaziile parazitare obstruează lumenul intestinal cu dezvoltarea clinicii de abdomen acut.

**Evoluţia, complicaţiile, pronosticul.** Maladia evoluează cu recidive prin reinfestare, dar poate evolua şi subacut cu dezvoltarea sindromului de malabsorbţie, a retardului staturoponderal şi neuropsihic. *Complicaţiile acute* sunt: 63% ocluzie intestinală prin gheme de ascarizi (în 85% din cazuri apar la copii cu vîrsta de 1-5ani), 23% icter obstructiv prin obstruarea canalului biliar, perforaţie, peritonită sau ambele în 3,2% cazuri, volvulus în 2,7%, abces hepatic - 2,1%, apendicita - 2,1%, pancreatita - 1%. Pronosticul este favorabil.

## Toxocariaza

### (LARVA MIGRANS VISCERALĂ)

***Toxocariaza*** este o infestaţie provocată de larvele unor nematode, din genul *Toxocara* (*Toxocara canis, Toxocara cati, Beylisascaris spp., Gnatha stoma spp.* etc.).

**Epidemiologie**

*Sindromul „Larva migrans"* a fost descris pentru prima dată de Beaver, în 1952, iar în 1954 menţionează, că dintre toate animalele în relaţie cu omul, ciinele este probabil cel mai important ca sursă de infecţie pentru bolile parazitare.

*Larva migrans visceralis* (LMV) este întîlnită la copilul mic cu vîrsta cuprinsă între 2-5 ani (în special la cei ce mănîncă pămînt), iar *Larva migrans oculara* (LMO) este mai frecventă la copilul mare.

Prevalenţa bolii la copil variază mult geografic, fiind cuprinsă între 4,6% în SUA şi 57,5% la copiii şcolari aborigeni din Taiwan; o situaţie similară este înregistrată la copiii mici din Brazilia, unde prevalenţa variază între 8,7% şi 54,8%. Totodată, se apreciază că 20% dintre ciinii din SUA excretă *T. canis*.

Într-un studiu efectuat pe 800 de eşantioane de sol recoltate din parcurile din Marea Britanie, s-a constatat că 24% dintre acestea conţineau ouă de *T. canis*.

**Etiologie.** *Toxocara canis* este cel mai mare nematod al ciinelui (vezi figura 4), cu dimensiuni între 9-18 cm (femela) şi 4-10 cm (masculul).

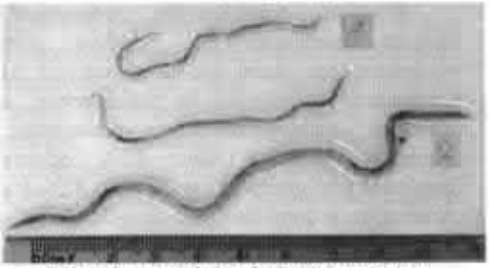


**fig. 4.** *Larvă adultă de Toxocara canis.*

***Sursa de infestare*** sunt cîinii şi pisicile.

**Ciclul parazitar.** *Toxocara canis* are drept gazdă definitivă cîinele. Cîinele se infectează prin ingestia ouălor embrionate, pe cale transplacentară sau prin alaptare de la femelele infectate (vezi figurele 5, 6).

Viermii adulţi se găsesc în tractul digestiv al cîinelui, unde femelele depun între 20000-200000 de ouă pe zi, care sunt eliminate odată cu fecalele cîinelui. Ouăle ajunse pe sol embrionează în 2-5 săptămîni şi devin infestante producînd larva de tipul II (L2), care reingerate de cîine, ajunse în tubul digestiv, străbat pere-tele intestinal suferind ulterior două tipuri de migraţie în funcţie de vîrsta cîinelui: la căţei (< 5 săptămîni) se realizează ciclul entero-pneumo-traheal şi apoi din nou enteral, iar la cîinii adulţi circuitul entero-pneumo-somatic. Larvele L2 la cîinii masculi se închistează şi degenerează progresiv, iar la femele larvele L2 se remobilizează şi stau la originea unei infestări prenatale, prin traversarea placentei sau postnatale, prin infestări galactogene.

Omul reprezintă o gazdă intermediară accidentală şi impropriе, infectîndu-se prin contactul cu materiile fecale ale cîinilor, care conţin Toxocara. În intestinul uman larvele eclozează, pătrund în perete şi migrează pe cale circulatorie, iniţiînd ciclul perienteric (în afara intestinului) în tot organismul. În timpul migrării prin ficat, plămîni, rinichi, musculatură, sistem nervos central, ochi.

Reacţia organismului stopează evoluţia larvelor, care ajung în *„impas parazitar"*, sunt inactivate, astfel, că subiecţii infectaţi nu pot transmite infecţia altor persoane, iar ulterior sunt dezintegrate, resorbite sau se închistează. Chistul este un granulom eozinofil parazitar care exercită efecte sistemice. Evoluţia lui duce în timp la necroză şi în 2ani la calcificare.

**Patogeneza.** Răspunsul major la antigenele de suprafaţă ale *Toxocarei canis* determină reacţii de hipersensibilitate de tip imediat şi întîrziat cu formare de granuloame, marcate de eozinofilie (ca răspuns granulomatos) şi o hiper-IgE ca manifestare a subsetului Th2 al limfocitelor T helper. Iar persistenţa cronică a antigenului parazitar la nivel tisular determină o stimulare continuă a sistemului imun, ce stă la baza manifestărilor respiratorii de tip astma-tic cu caracter recurent. Iar traversarea nivelului hepatic favorizează colonizarea parazitului şi în alte organe, precum creierul, rinichii şi chiar ţesutul cutanat.

**Manifestările clinice** sunt polimorfe de la forme uşoare pînă la cele severe şi depind de:

- *numărul larvelor ingerate;*
- *vîrsta copilului;*
- *de distribuţia tisulară a acestora;*
- *de reinfecţie;*
- *răspunsul imun al gazdei.*

Larvele invadează ficatul, plămînii, sistemul nervos central şi alte regiuni, eliberînd produşi toxici şi provocînd inflamaţii eozinofilice locale intense.

Cele mai frecvente forme clinice sunt:

- ***manifestările alergice***: elemente eruptive maculo-papuloase generalizate, intens pruriginoase cu leziuni de grataj;
- ***manifestările pulmonare***: tuse, dispnee, subfebrilitate, imagini radiologice cu aspect congestiv, infiltrativ si migrator;
- ***manifestările hepatice***: dureri în loja hepatică, hepatomegalie, anorexie, greaţă, febră;
- ***manifestările oculare***: uveita, neuroretinita, nevrita optică, leziuni retiniene granuloma-toase, dezlipire de retină.

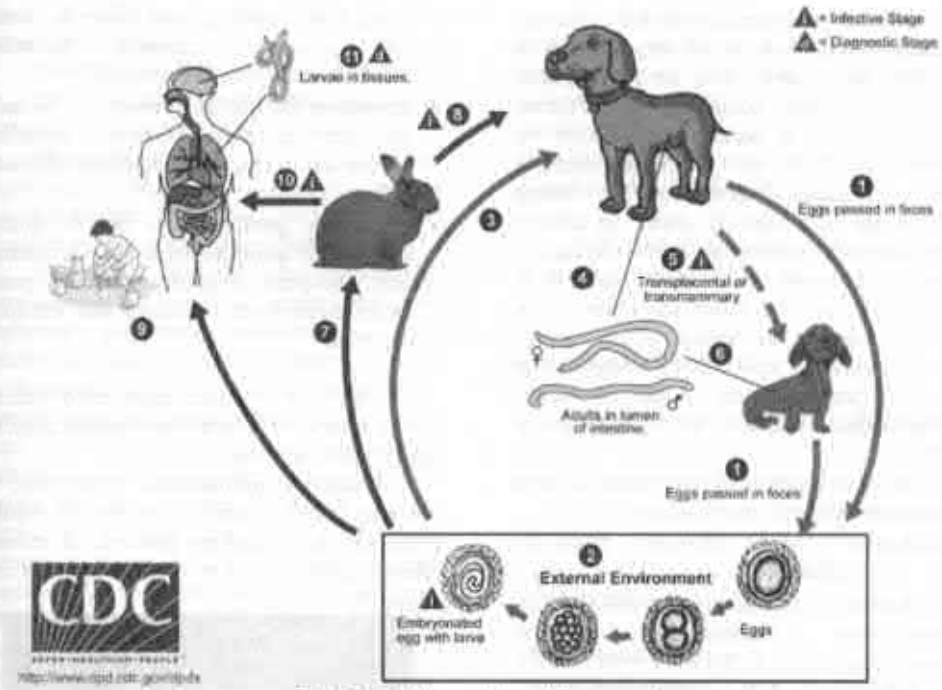



**fig. 5.** *Ciclul parazitar al Toxocarei.*

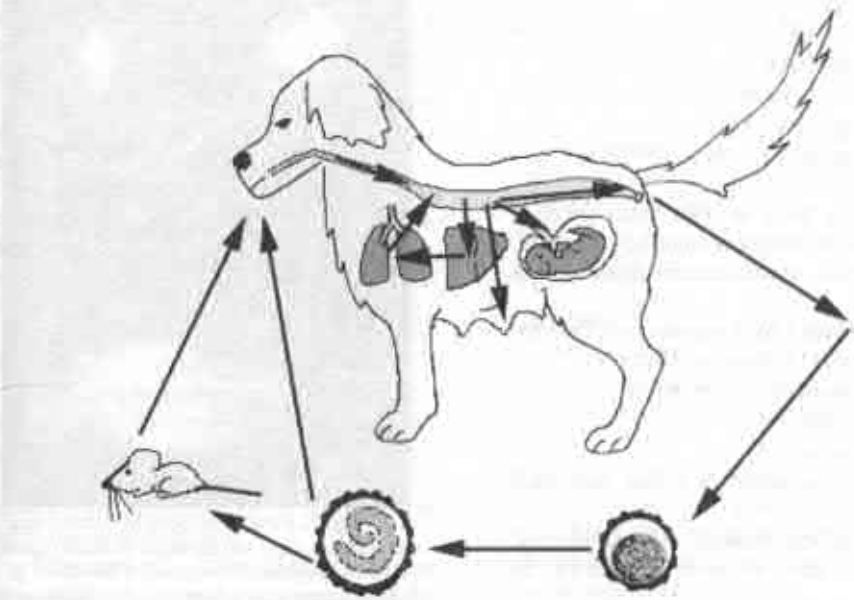


**fig. 6.** *Ciclul parazitar al Toxocarei canis.*
*Image courtesy of Toxocara canis Homepage, University of Pennsylvania*

Semnele caracteristice ale bolii sunt mai frecvente la copiii de vîrstă preşcolară şi se manifestă prin febră, stare de rău general, anorexie, pierdere ponderală, tuse, dureri difuze în rebordul costal drept. Copiii au tegumente palide cu elemente eruptive maculo-papuloase generalizate, intens pruriginoase cu leziuni de grataj. Se adaugă stare de agitaţie, adenopatie latero-cervicală – ganglionii limfatici sunt mobili, sensibili la palpare. Ficatul este mărit cu 1,5cm peste rebordul costal, iar splina poate depăşi rebordul respectiv cu < 2cm. Totuşi multe dintre cazuri sunt asimptomatice, manifestîndu-se doar prin eozinofilie sangvină.

Au fost descrise 3 sindroame clinice asociate infecţiei cu Toxocara spp:

- sindromul *Larva Migrans Visceralis* (LMV);
- sindromul *Larva Migrans Oculară* (LMO);
- toxocaroza subclinică (*„covert toxocariasis"*).

**Sindromul LMV** se manifestă prin:

- febră (80%);
- tuse cu wheezing (60-80%);
- convulsii (20-30%);
- dureri abdominale.

*Examenul clinic obiectiv* evidenţiază:

- hepatomegalie (65-87%);
- leziuni cutanate urticariene (20%);
- adenopatii (80%).

Migrarea larvei în creier poate produce convulsii sau meningită eozinofilică. La copii, forma viscerală, adesea decurge izolat de cea oculară.

**Sindromul LMO** survine mai frecvent la copilul mare (10-16ani) şi adult prin:

- scăderea acuităţii vizuale (84%);
- strabism (10%);
- endoftalmie (6%);
- ochi „roşu dureros" cu edem periorbital (2%).

Toxocarioza oculară este unilaterală, manifestările sunt variabile în funcţie de vîrstă:

- **endoftalmita cronică difuză** (2 – 9 ani) se caracterizează prin: scăderea acuităţii vizuale şi flocoane; ochi alb cu uveită anterioara cronică, sinechii posterioare, vitrită, edem macular, dezlipire de retină. Complicaţii posibile: dezlipire de retină prin tracţiune, cataractă, hipotonie (scăderea tensiunii intraoculare).
- **granulom de pol posterior** (6 – 14 ani): scăderea acuităţii vizuale, granulom galben-alb în maculă cu tracţiune retiniană şi benzi în vitros.
- **granulom periferic** (6 ani – adult): manifestări asimptomatice pînă la apariţia unei tracţiuni semnificative care poate cauza heterotopia maculară sau dezlipire de retină.

Cele mai comune manifestări includ: uveita anterioara, uveita intermediara, papilita optica, abces în vitros.

***Examenul oftalmologic*** poate pune în evidenţă uveită cronică, granulom al polului posterior sau granulom periferic al retinei, adesea confundat cu un retinoblastom (vezi figura 7).



**fig. 7.** *Fundul de ochi în toxocaroză.*
*These photos show eyes damaged by Ocular Larva Migrans. Left image is courtesy of Handbook of Ocular Disease Management and the right image is courtesy of ImagesMD*

În cazuri rare, au fost înregistrate şi decese la gazdele imunocompromise, infestate cu un număr mare de larve ce au

produs afectări neurologice severe sau au implicat miocardul.

**Diagnosticul** de toxocaroză este dificil de stabilit, luînd în considerație incubația variabilă, de la săptămîni pînă la luni.

***Hemoleucograma*** indică hiperleucocito-za, uneori cu aspect pseudoleucemic (40.000-60.000 leucocite/mm3), eozinofilie, VSH mărit.

*Eozinofilia sanguină*, în toxocaroză, este considerată ca fiind semnul cel mai important al bolii, respectînd *„legile eozinofiliei parazitare"* ale lui Bonin, Moretti și Bertrand, conform cărora metazoarele parazite nu determină eozinofilie sanguină decît dacă ciclul evolutiv la om comportă o fază tisulară, maximul eozinofiliei sanguine situîndu-se în momentul acestei faze. Eozinofilia se instalează brusc și se poate menține în platou la un nivel dintre cele mai ridicate, 80-90%, timp îndelungat, cel mai adesea 1-2ani, cu tendință apoi de stabilizare la valori moderat crescute (8-10%). Persistența hipereozinofiliei sanguine este în raport cu durata supraviețuirii larvelor închistate. Eozinofilia medulară este de asemenea marcată, evidențiindu-se numeroase elemente tinere (promielocit, mielocit, nesegmentat, eozinofile).

***Testele biochimice*** arată creșterea gamaglobulinelor, transaminazelor hepatice, trans-glutamiltranspeptidazei, fibrinogenului.

***Testele serologice:*** anticorpi specifici de tip IgA și IgG, prin tehnica ELISA sau prin Western-Blot, care sunt pozitive în 78% din cazuri de *Larva Migrans Visceralis* și în 45% cazuri de *Larva Migrans Oculara*.

***Examenul coproparazitologic*** repetat este negativ.

***Radiografia pulmonara*** poate evidenția hiperinflație, infiltrate fugace, nefiind sugestivă pentru confirmarea diagnosticului.

***Tomografia computerizată*** cerebrală, hepatică și oculară deține un rol primordial în pozitivarea diagnosticului.

**Diagnosticul diferențial** se face cu *ascaridiaza*; în această parazitoză nu se înregistrează niciodata valori alarmante ale eozinofiliei.

**Tratamentul medicamentos** adesea se limitează la supraveghere regulată pe o perioadă de pînă la 2 ani (hemoleucograma, control oftalmologic), deoarece multe din forme sunt ușoare și asimptomatice. Cînd boala este severă, se indică antihelmintice cu acțiune lavricidă, corticosteroizi și antihistaminice, la care, în funcție de necesitate se recomandă protocolul terapeutic al malabsorbției intestinale.

**NB!** Dozele se cresc progresiv pentru a evita pericolul apariției reacției Herxheimer (șoc endotoxic).

**Albendazol (Helmizol)**
*Forma de livrare:*
– comprimate filmate de 200 mg N6, N40.
*Doza:*
- 10-12mg/kgc/zi, *per os*, 1-2 prize, 5-10 zile, la necesitate se prelungește pînă la 14zile;
- repetarea curei în funcție de titrul serologic.

**Tiabendazol (Mintezol)**
*Forma de livrare:*
– comprimate 500 mg
*Doza:*
- 25 mg/kgc/zi, *per os*, 4-5 zile,
- repetarea curei în funcție de titrul serologic.

**Prednizolon**
*Forma de livrare:*
– comprimate 5mg.
*Doza:*
- 1-2 mg/kgc/zi.

**Cetirizina**
*Forma de livrare:*
– picături buvabile 10mg/ml - 20ml;
– comprimate filmate secabile 10 mg.
*Doza:*
- copii 2-6 ani – 5mg/zi, *per os*, 1 priză;
- copii > 6 ani – 10mg/zi, *per os*, 1 priză.

**Evoluția și pronosticul.** Leziunile retrocedează în 6-12 luni, pronosticul fiind bun în majoritatea cazurilor.

# Trichineloza

**TRICHINELOZA** este o maladie cauzată de prezenţa în organismul uman al reprezentanţilor familiei *Trichinellidae*.

*Centrul pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC)*, defineşte cazul de trichineloză, prin prezenţa: biopsie musculară cu ***Trichinella-pozitiv*** sau un test serologic pozitiv, la un pacient cu unul sau mai multe simptome clinice compatibile cu trichineloză, cum ar fi eozinofilie, febră, mialgie sau edem periorbital.

**Epidemiologie.** În 1940, au fost raportate 400 cazuri de infectare şi 10-15 decese, însă ulterior incidenţa a diminuat semnificativ, astfel pe perioada 1991-1996 deja estimîndu-se 230 de cazuri şi 3 decese, iar 2002-2007 au fost raportate 66 cazuri.

**Etiologie.** Agentul etiologic al trihinelozei umană este considerat *Trichinella spiralis*, helmint ce are o lungime de 1,5-5,0 mm cu aspectul unei aţişoare fine îngustate la extremitatea anterioară. Trihinelele mature habitează intestinul subţire, iar larvele – muşchii striaţi. Durata vieţii trihinelelor depinde de gazda în care parazitează, la om ea este de 42-56 zile, perioadă în care se depun de la 200 pînă la 2000 de ouă.

Factorii de risc asociaţi infecţiei includ: consumul de carne de porc, de vînat (mistreţi, urşi) preparată la temperaturi inadecvate.

***Sursa de infestaţie*** o constituie omul sau animalele infestate. S-a determinat că trihinelele în afară de om mai pot parazita fie în stare liberă sau incapsulată organismul a 57 de animale sălbatice şi domestice. Spre deosebire de alte ţări, la noi în republică, trihinelele parazitează mai mult animalele domestice: pisicile, cîinii, şoarecele-de-casă, şoarecele-de-cîmp, porcii, etc.

*Contaminarea* se produce prin ingestia cărnii de porc sau a unor specii de animale sălbatice (mistreţ, urs etc.), care a fost insuficient preparată termic şi conţin larve închistate. Dar principala sursă de infectare a omului este carnea de porc, estimată în 60% cazuri (*CDC*).

***Perioada de incubaţie*** variază de la cîteva zile pînă la 2 luni, în funcţie de volumul de larve ingerat.

**Ciclul parazitului** începe odata cu ingerarea de carne crudă sau preparată insuficient termic, care conţine larvele de Trichinella, în chişti intramusculari, care sub acţiunea pH stomacal sunt eliberaţi din chişti şi migrează în intestin, penetrînd prin peretele intestinal (vezi figura 8).

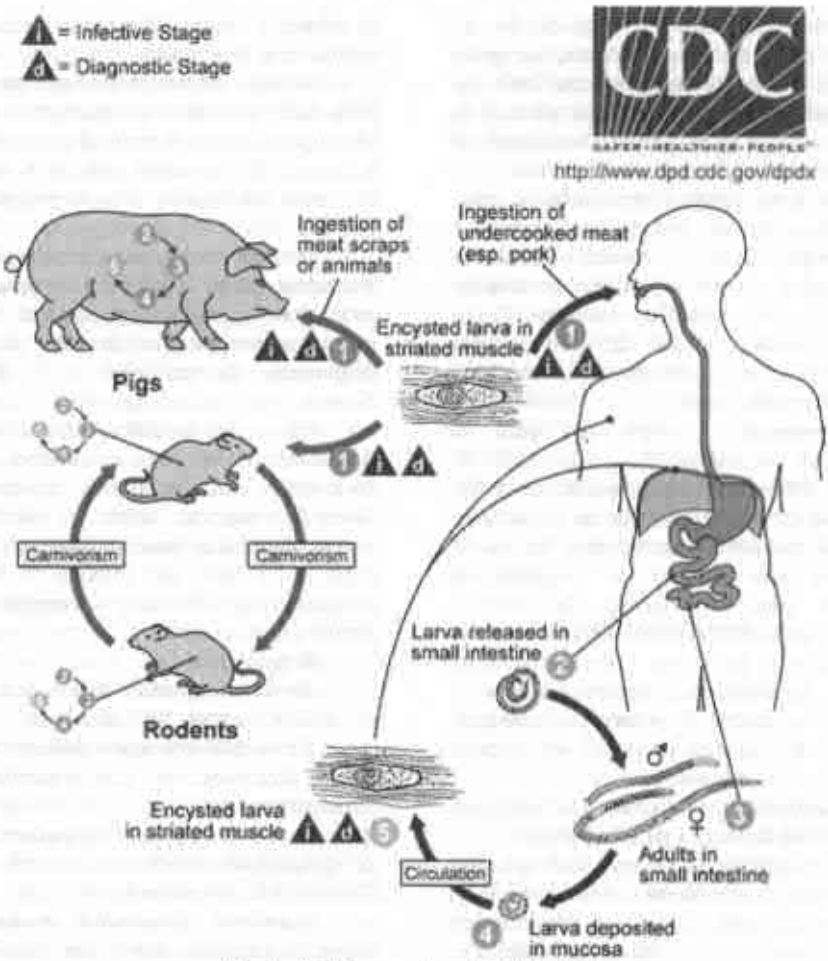



**fig. 8.** *Ciclul parazitar al trichinellei.*

În lumenul intestinal timp de 24 ore femelele ating maturitate sexuală, iar peste 80-90 ore de la infestare pot naşte larve vii, care penetrînd peretele intestinal pătrund în circuitul sangvin şi cel limfatic localizîndu-se în musculatura striată, unde peste 2-3 săptămîni larva atinge dimensiunile de 1mm şi se răsuceşte în spirală, iar peste 4-5 săptămîni în jurul ei se formează o capsulă la care îşi aduc aportul şi reacţiile de răspuns local din partea ţesutului muscular. Ciclul complet durează 17-21 de zile, aceştia rezistînd pînă la 6 luni sau cîţiva ani, pînă cînd se calcifică şi mor.

**Patogeneza.** Veriga de bază a răspunsului organismului gazdă faţă de prezenţa trihinelelor este sensibilizarea lui prin produsele activităţii vitale ale parazitului. Procesele metabolice active care au loc la trihinelele nou născute ce migrează în organism sunt responsabile de reacţiile toxicoalergice atît generale, cît şi locale. Iar produsele de pe urma pieririi anumitei cantităţi de trichinele, nimerite în sîngele periferic, se prezintă drept furnizori potenţiali de Ag, care iniţiază inevitabil un răspuns imun din partea organismului.

**Manifestările clinice** sunt în funcţie de etapa ciclului de viaţă a parazitului.

*Faza intestinală* durează 2-7 zile, dar pot persista şi săptămîni, prin anorexie şi slabiciune generală, diaree, cel mai frecvent întîlnită, constipaţie, dureri abdominale, greaţă şi vărsături.

*Faza acută* sau de invazie corespunde migrării larvelor din intestin în sistemul circulator şi muşchii striaţi, iniţiază la aproximativ 10-14zile de la ingestie şi durează aproximativ 2luni. Debutează prin cefalee şi febră de pînă la 38°C (în 90% cazuri), care peste 2-3zile ascensionează pînă la 38°C – 40°C, cu caracter remitent, se poate menţine 1-3 zile, uneori de la 13-20 zile pînă la 3 luni, se asociază mialgiile (în 90% cazuri), edemul palpebral (în 80% cazuri) şi al feţii, conjunctivita. Edemul palpebral uneori poate anticipa frisoanele. Unii bolnavi se prezintă cu edeme în regiunea lombară şi în extremităţi, care se pot menţine 5-8 zile, uneori 2-3 săptămîni. Mialgiile se localizează frecvent în regiunea orbitelor, muşchilor maseteri, diafragmali şi intercostali, în special în timpul efortului fizic, doar în infestaţiile masive apar şi în repaus.

*Sistemul nervos central* este implicat în 25% dintre pacienţi, cu o mortalitate de 50%. Meningoencefalita determină paralizii focale şi pareze, 70% prezintă delir, 20% reducerea reflexelor tendinoase, 17% meningită şi 2% psihoze.

*Sistemul cardiovascular* este afectat în 3-a saptamînă de la infectare, şi se manifestă prin aritmii şi insuficienţă cardiacă. Sistemul respirator este implicat în 33% din cazuri, simptomele dureaza pînă la 5 zile, prin dispnee, tuse şi wheezing.

*Faza de convalescenţă* corespunde închistării şi reabilitării musculare, şi poate dura cîţiva ani. Închistarea larvelor poate determina caşexie, edem şi deshidratare severă. Remiterea simptomatologiei se face după a 2-a lună, dar infecţia cu Trihinela pseudospiralis menţine simptomatologia pentru cîteva luni.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** indică leucocitoză, eozinofilie marcată, VSH accelerat.

***Examenul coproparazitologic*** este util doar în faza intestinală, cînd evidenţiază larve femele în scaun.

***Testele enzimatice musculare:*** nivelul de creatinfosfokinază este crescut pînă la 17000 U/l, LDH crescută.

***Examenul bioptatului muscular*** cu ajutorul trichineloscopului depistează larve de *Trichinella spiralis*, dar este recomandată doar în cazuri cu serologie negativă. Tehnica utilizează un prelevat din muşchii gastrocnemieni sau deltoid, însă un rezultat negativ nu exclude diagnosticul.

***Reacţia de fixare a complimentului, latex-testul, testul ELISA*** pot fi pozitive din săptămîna a 4-a.

***Electrocardiograma*** remarcă contracţii premature, intervale PR prelungite, bloc intraventricular, inversarea undelor T.

***Examenul fundului de ochi*** denotă hemoragii subconjunctivale, conjunctivite, hemoragii retiniene.

***Examenul radiologic al cutiei toracice*** indică calcificate.

***Rezonanţa magnetică nucleară şi tomografia computerizată*** arată leziuni nodulare sau în forma de inel de 3-8mm.

***Electromielografia*** poate fi utilă în diagnosticul infecției moderat-severe, dar fără manifestări patognomonice. Modificările posibile sunt miozita acută sau disfuncția miopatică difuză, cu o remitere în circa 2-3 luni, deși se pot menține și 1-8 ani.

***Puncția lombară*** se efectuează în afectările neurologice, se pot determina larve sau prezența unei meningite eozinofilice.

***Examenul histologic*** arată distrugerea fibrelor musculare striate, degenerare bazofilică, paraziți morți, decapsulați, calcificați și infiltratie cu eozinofile, macrofage și limfocite.

**Diagnosticul diferențial** se face cu: glomerulonefrita acută poststreptococică, angioedem, intoxicație alimentară, gastroenterită, infecții respiratorii virale, miocardita virală și nonvirală, infectare cu toxocara.

**Tratamentul profilactic** prevede: prepararea termică a cărnii pînă la 71°C; refrigerarea cărnii la –17°C pentru 3 săptămîni sau –30°C pentru 6zile; afumarea sau sărarea cărnii nu este eficientă în distrugerea larvelor; evitarea consumării cărnii de vînat.

**Tratamentul medicamentos** se efectuează cu 3 grupe de preparate: antihelmintice, glucocorticosteroizi și AINS.

***În faza intestinală*** se administrează antihelmintice (albendazol, mebendazol sau tiabendazol), ele fiind eficiente în prima săptămînă de la ingerarea cărnii infectate, cu scopul de a preveni invazia sistemică.

**Albendazol (Helmizol)**

*Forma de livrare:*

– comprimate filmate de 200 mg N6, N40.

*Doza:*

- 15 mg/kgc/zi, 1 priză, în timpul mesei, timp de 10-15 zile.

**Tiabendazol**

*Forma de livrare:*

– comprimate 500 mg.

*Doza:*

- 25-30mg/kgc/zi, în 3 prize, după masă, timp de 5-10 zile.

**În faza acută (invazia musculară),** efectul antihelminticelor este minim asupra larvelor închistate. Rațional este administrarea glucocorticosteroizilor, antipireticelor și analgezicelor.

Administrarea prednisolonului (0,5-2mg/ kgc/zi, presupune avantaje, ca: diminuarea inflamației, dar și dezavantaje, permițînd larvelor să se multiplice, prin supresarea sistemului imun.

**Evoluția** maladiei, în cazul unor infestații minime, decurge asimptomatic, cu vindecare spontană fără tratament antihelmintic. Uneori sunt posibile recidivele. În infestațiile masive, cînd helmintul se localizează în organele important vitale infestația se poate solda cu deces în urma toxemiei, miocarditei, peritonitei, meningoencefalitei, nefritei, pneumoniei, pleureziei.

## Anchilostomidoza

***Anchilostomidoza*** este o maladie cauzată de prezența în organismul uman a nematodelor din familia *Anchylostomatida* din care fac parte *Anchilostoma duodenale* și *Necator americanus.*

**Epidemiologie.** Anchilostomatidele sunt parazitoze larg răspîndite, zonele endemice sunt cele cu climă tropicală și subtropicală.

**Etiologia.** *Anchilostoma duodenale* și *Necator americanus* sunt geohelminți hematofagi care parazitează numai omul. Au o lun-gime de 7-15mm cu extremitatea anterioară îndoită sub formă de cîrlig, de culoare roz-gălbuie pală, habitînd porțiunile superioare ale intestinului subțire. Durata de supraveţuire poate fi pînă la 20ani.

*Anchilostoma duodenale* e mai mare față de necator, corpul ei împreună cu extremitatea anterioară este îndoit dorsal, pe cînd la *Necator americanus* corpul este îndoit ventral, iar extremitatea anterioară dorsal; cavitatea bucală la *Anchilostoma duodenale* este mai mare și înzestrată cu două perechi de dinți, pe cînd *Necator americanus* are o capsulă bucală mai mică înzestrată cu două plăci incisive; extremitatea posterioară a femelei *Anchilostoma duodenale* se sfîrșește ascuțit, iar a femelei *Necator americanus* –

contodent. Ouăle de *Anchilostoma duodenale* şi *Necator americanus* practic nu se deosebesc unul de altul, sunt de formă ovală, incolore, acoperite la exterior cu o membrană subţire transparentă.

***Sursa de infestaţie*** în anchilostomidoză este persoana bolnavă.

***Mecanismul de transmitere*** este mixt, fecal-oral şi percutan. În cazul infestării cu *Anchilostoma duodenale* este preponderent per oral, iar în cazul infestării cu *Necator americanus* preponderent percutan. Larvele invazive de *Anchilostoma duodenale* şi *Necator americanus* au caracter sezonier, cele mai optime condiţii pentru infestare este perioada de primăvară, vară, toamnă.

**Ciclul parazitar** este în funcţie de mecanismul de transmitere. Pentru *Anchilostoma duodenale* este mai comună calea peroralã în care filariile pătrunzînd în duoden se fixează prin aparatul bucal de peretele duodenal şi îşi parcurg calea de dezvoltare fără să migreze.

Filariile de *Necator americanus* însă, au cale preponderent transcutană de infestare (vezi figurele 9, 10), perforează capilarele ţesutului cutanat (sau în cazul căii perorale – învelişul mucos al cavităţii bucale) şi migrează cu torentul sangvin pînă în circuitul mic unde peste 3-5zile perforînd peretele alveolelor pulmonare, o parte sunt expectorate prin tusă în mediul extern şi se distrug, iar altă parte nime-rind în faringe sunt deglutite şi transportate în intestinul subţire unde cu ajutorul capsulei bucale *Necator americanus* se fixează de peretele intestinal. Indiferent de calea de infestare, după pătrunderea anchilostomelor în lumenul intestinal pînă la atingerea maturării sexuale filariile de anchilostomă mai petrec încă două năpîrliri, după care sunt apte pentru depunerea ouălor şi rămîn să paraziteze duodenul şi porţiunea incipientă a intestinului subţire. După copulare o femelă de *Anchilostoma duodenale* poate depune pînă la 30mii de ouă embrionate în zi, care în mediul extern în prezenţa oxigenului, umedităţii şi căldurii formează larvele, ce se alimentează cu substanţe organice în descompunere. Ulterior stadiul de dezvoltare de la larve pînă la filarii invazive decurge aproximativ în 7-10zile. La 2-3zile de la ieşirea larvelor din ou are loc prima năpîrlire, învelişul lor extern se desprinde transformîndu-se într-o „husă" de protecţie.

După 1-2 zile larvele îşi restructurează aparatul digestiv, mai năpîrlesc odată şi devin filarii cu potenţial invaziv.

În cazul unor condiţii stabile de dezvoltare (umeditate, oxigenare, temperatură) filariile şi larvele nu migrează. În cazul înrăutăţirii condiţiilor mediului extern (scăderea temperaturii, umedităţii, etc.), larvele şi filariile de *Anchilostoma duodenale* şi *Necator americanus* pot migtra în sol pînă la 1m (iarna), iar vara ascensionează la suprafaţa solului pe iarbă şi arbuşti pînă la 30 cm înălţime. Datorită acestui fenomen de migrare larvele şi filariile de *Anchilostoma duodenale* şi *Necator americanus* îşi pot păstra viabilitatea timp de 1an şi jumătate.

**Patogeneza.** În perioada timpurie de infestare drept răspuns la prezenţa componentelor polizaharidice din membrana chitinică şi a produselor metabolice ale parazitului, apar reacţii alergice generale şi locale, atît la nivelul învelişului cutanat în cazul infestării transcutane, cît şi la nivel de mucoasă duodenală în cazul transmiterii perorale.

În perioada de migrare a larvelor în aparatul respirator au loc schimbări atît de ordin mecanic, cauzate de ruperea capilarelor pulmonare şi iritarea mecanică a arborelui traheobronşic, cît şi de influienţele toxicoalergice ale parazitului.

În faza intestinală de dezvoltare a filariilor, datorită caracterului hematofag de alimentaţie al acestor paraziţi apare anemia şi hipoalbuminemia. Altă cauză a anemici este hemoragierea în urma traumatismului mucoasei intestinale la inocularea larvelor. La fixarea de mucoasa intestinală prin capsula chitinică a cavităţii bucale, anchilostomidozele elimină un secret anticoagulant care potenţează hemoragierea. Gradul de anemizare şi hemoragiere este dependent de volumul infestaţiei, care după părerea unor autori este mult mai înalt la persoanele primar infestante din afara zonelor endemice.

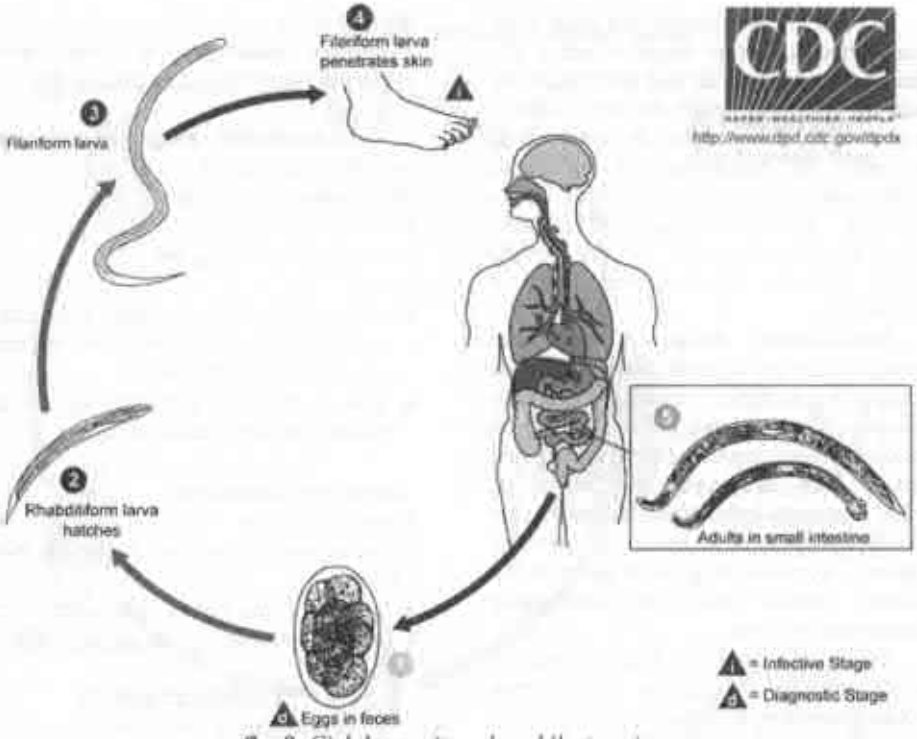



**fig. 9.** *Ciclul parazitar al anchilostomei.*

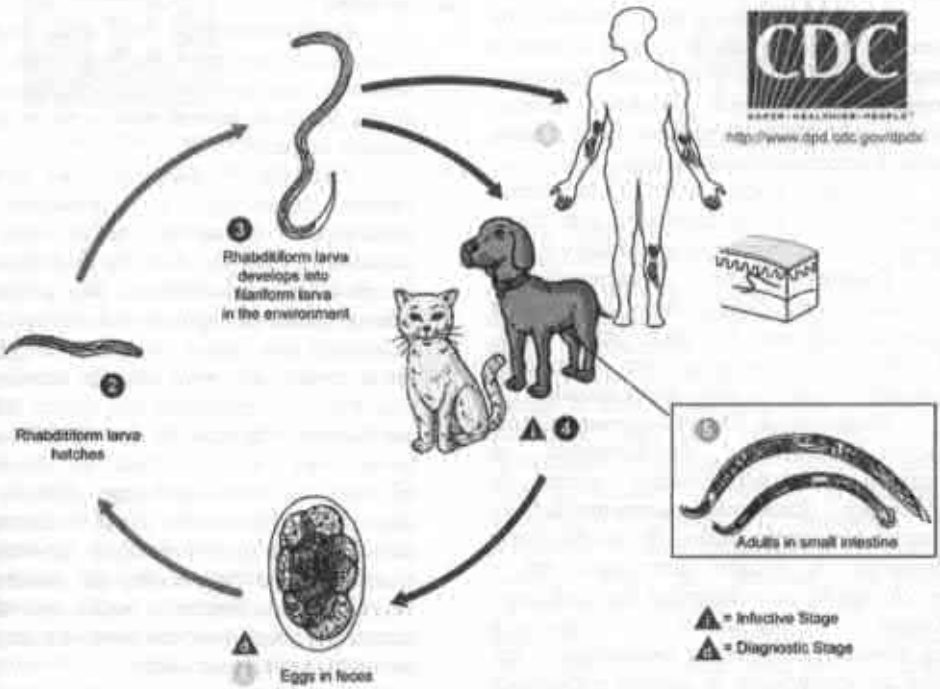



**fig. 10.** *Ciclul parazitar al anchilostomei.*

Anemia din anchilstomidoză poate fi nu numai feriprivă, dar şi megaloblastă ( $B_{12}$ deficitară ) prin deficit de acid folic cauzat nu numai de consumul sporit de către paraziţi, dar şi datorită fenomenului de malabsorbţie care apare în cadrul acestei parazitoze. Anchilostomidozele mature pot leza intima intestinală, formînd leziuni catarale, uneori erozive şi chiar ulceroase. Se pot deregla funcţiile motorie şi secretorie, apare o hipoaciditate.

**Manifestările clinice** debutează prin senzaţii de usturime şi prurit intens la locul de inoculare a parazitului, urmate de edem şi hiperemie, apoi erupţii veziculare şi papuloase. Aceste fenomene de dermatită sunt cunoscute sub denumirea de „scabia de pămînt". Perioada fenomenelor cutanate poate dura 1-2 săptămîni, iar în cazul suprainfectării bacteiene a leziunilor de grataj şi mai mult. La locuitorii zonelor endemice manifestările cutanate sunt neglijate.

În perioada timpurie a infestării acuzele sunt determinate de migrarea larvelor prin sistemul respirator: accese astmatiforme, tusă uscată, bronşite, bronhpneumonii, însoţite de febră, frisoane.

După 4-6săptămîmi de la infestare cînd paraziţii se stabilizează în duoden şi intestin apare fatigabilitae, slăbiciunea generală, somnolenţă, hiporexie, acufene, cefalee, dureri epigastrale şi periombilicale, scaun instabil, uneori cu mucus şi sînge.

O formă clinică a infectării este enterita eozinofilică, ce se caracterizează prin dureri abdominale recidivante, în aproximativ 97%.

**Examenul fizic.** Tegumentele şi mucoasele sunt palide, faţa şi picioarele edemate, păstoase, în cazuri grave ascită. Retard fizic şi intelectual, iar adolescenţii prezintă o retenţie în maturizarea sexuală.

**Diagnosticul. *Hemoleucograma*** denotă anemie deficitară, megaloblastică şi eozinofilie marcată, însoţite uneori de leucopenie. ***Examenul coproparazitologic*** determină prezenţa ouălor de *Anchilostoma duodenale* şi *Necator americanus* sau a larvelor adulte la o săptămînă după infestare. ***Testele biochimice*** apreciază hipoalbuminemie. ***Testele imunologice:*** IgE avansată semnificativ în enterita eozinofilică şi în limitele normei în alte forme clinice. ***Examenul radiologic al cutiei toracice*** evidenţiază infiltrate eozinofilice.

**Tratamentul medicamentos** are ca scop dehelmintizarea.

**Mebendazol (Vermox)**

*Forma de livrare:*

– comprimate 100mg N6.

*Doza:*

- 200 mg/zi (cîte 1 comprimat dimineaţa şi seara), *per os*, în 2 prize, 3 zile, indiferent de masa corporală şi vîrstă.
- cura se repetă la 2 săptămîni, în vederea recăderilor frecvente a infecţiei.

**Albendazol (Helmizol)**

*Forma de livrare:*

– comprimate filmate de 200 mg N6, N40.

*Doza:*

- 1-2 ani: 10 mg/kgc/zi, priză unică, 1 zi;
- >2 ani: 400 mg/zi, priză unică, 1 zi.

## Trihocefaloza

***Trihocefaloza*** este o maladie cauzată de prezenţa în organismul uman a *Trichiuris trichiura*.

**Epidemiolgie.** De rînd cu ascaridoza, trihocefaloza face parte din parazitozele larg răspîndite, dar spre deosebire de ascaridoză arealul geografic este cel sudic şi nu comportă caracter sezonier.

**Etiologie.** *Trichiuris trichiura* este un parazit hematofag, ce populează în exclusivitate organismul uman, este de culoare albicioasă cu o lungime de 2-5cm care începe cu o porţiune efelată, mai subţire, şi sfîrşeşte printr-un segment mai îngroşat, care la masculi este răsucit sub formă de spirală, iar la femele descrie o răsucire neordonată. Raportul dintre porţiunea mai subţire faţă de cea îngroşată la masculi este de 3/2, iar la femele este de 2/1. Ouăle de *Trichiuris trichiura* au dimensiuni mai mici ca ale ascaridei au forma unei lămîi, înzestrate la ambii poli cu nişte formaţiuni incolore, ce constituie nişte proieminări ale membranei interne. Învelişul extern al ouălor este relativ dur, neted, component din patru straturi, care are rol de barieră mecanică.

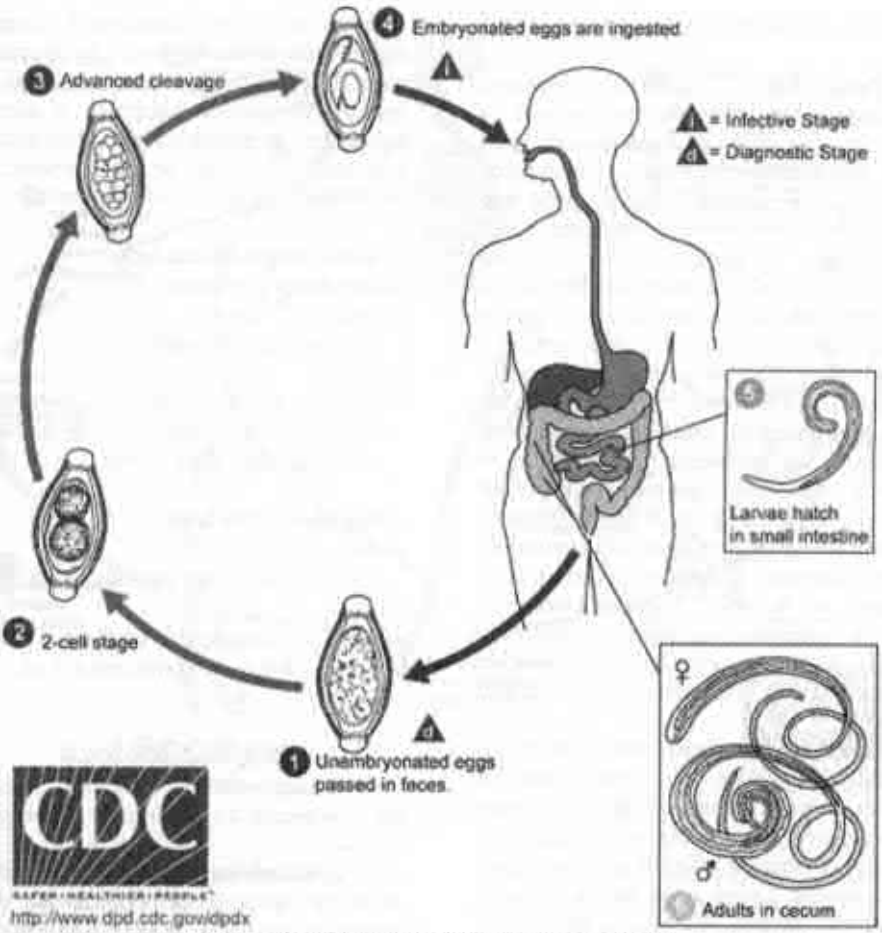



**fig. 11.** *Ciclul parazitar al Trichiuris trichiura.*

Stratul intern are aspect vilos servind drept barieră chimică. Avînd un caracter hematofag de alimentaţie habitează în intestinul cec şi în regiunile adiacente ceculuí pînă la 4-5 ani.

***Sursa de infestaţie*** este doar omul infestat.

***Mecanismul de infestare*** este fecal-oral.

**Ciclul parazitar.** Ouăle ajunse în intestinul subţire evoluează în larve, care pătrunzînd în mucoasa intestinală în apropierea criptelor se reţin în mediu o săptămînă. Apoi viermele migrează în lumenul intestinal şi coboară în cec, se fixează cu extremitatea efelată de peretele intestinal producînd prin echipamentul enzimatic enteroliză, iar cealaltă extremitate destinată pentru depunerea ouălor rămîne liberă în lumenul ceculuí (vezi figura 11). Perioada de migrare şi stabilire la locul de parazitare are loc la aproximativ 2 săptămîni de la infestare, iar la aproximativ 4-6 săptămîni de la infestare feme-lele devinind sexual mature pot depune în lumenul intestinal pînă la 6000 de ouă în zi, care sunt eliberate în mediul înconjurător prin tranzitul intestinal, unde după aproximativ 14-20 ore, în prezenţa temperaturii optime, a umeditătii şi oxigenului, celule sexuale conţinute în ouă se contopesc după care urmează o perioadă inactivă de aproximativ 20 ore. Ulterior în dependenţă de condiţiile mediului înconjurător dezvoltarea larvei pînă la stadiul invaziv durează între 2 săptămîni şi 3-4 luni. În mediul extern ouăle îşi pot menţine

viabilitatea şi potenţialul infestant timp de 1-2 ani.

**Patogeneza.** *Trichiuris trichiura* inoculîndu-se în mucoasă, submucoasă şi uneori în musculară pe lîngă traumatismul direct, mai facilitează totodată şi inocularea microflorei, care la rîndul ei aduce după sine reacţii inflamatorii, edem, ulceraţii, hemoragii şi necroze. *Trichiuris trichiura* pentru facilitarea procesului de nutriţie, eliberează un echipament enzimatic care lichifiază stratul mucos, transformîndu-l în produs accesibil pentru alimentare, dezvoltînd o stare de malabsorbţie. Produsele metabolice induc reacţii toxicoalergice, manifestate prin diaree. Localizarea cu predilecţie a parazitului în regiunea ileocecală generează impulsuri patologice care emerg de la enteroreceptorii din această regiune spre receptorii stomacului cauzînd schimbări în funcţia de secreţie şi de evacuare al acestuia. Suprasolicitarea de durată a sistemului de enteroreceptori din această regiune conduce la dereglări reflectorii în vascularizarea peretelui stomacal.

**Manifestările clinice** sunt în funcţie de numărul paraziţilor şi particularităţile persoanei gazde, variind de la forme asimptomatice pînă la forme severe, care apar în special în perioada infantilă şi în cazul unei invazii masive. Copiii acuză anorexie, dureri abdominale, greţuri, senzaţii de greutate în regiunea abdominală, diaree, asociate cu manifestări alergice cutanate. Cînd durerile abdominale se localizează în regiunea epigastrală ele sunt similare ulcerului duodenal, iar în cazul localizării lor în regiunea ileocecală ele simulează o apendicita cronică. Adesea paraziţii se localizează în ampula rectală favorizînd instalarea unui prolaps rectal. Formele grave sunt însoţite de ameţeli, cefalee, convulsii cu pierderea conştiinţei de scurtă durată, semne meningiene.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** evidenţiază anemia hipocromă, eozinofilie.

***Examenul coproparazitologic***, după 2 luni de la infestare, depistează ouă de helminţi.

***Rectoromanoscopia*** vizualizează o mucoasă hiperemiată, edemată, îngroşată, friabilă, lesne se vizualizează ulceraţiile superficiale lăsate la locul de inoculare a paraziţilor, precum şi paraziţii înfipţi prin ventuze în peretele intestinal, o asemenea aglomerare de paraziţi poate fi confundată cu adenomul vilos, care se poate exclude prin recoltarea bioptatului.

**Tratamentul medicamentos**

**Mebendazol (Vermox)**

*Forma de livrare:*

– comprimate 100 mg N6.

*Doza:*

- 200 mg/zi (cîte 1 comprimat dimineaţa şi seara), *per os*, în 2 prize, 3 zile, indiferent de masa corporală şi vîrstă.

**Albendazol (Helmizol)**

*Forma de livrare:*

– comprimate filmate de 200 mg N6, N40.

*Doza:*

- 1-2 ani: 10 mg/kgc/zi, priză unică, 1 zi;
- >2 ani: 400 mg/zi, priză unică, 1 zi.

## Strongiloidoza

**Strongiloidoza** – parazitoză intestinală cu viermele filiform *Strongyloides stercoralis*.

**Epidemiologie.** *S. stercoralis* este răspîndit sporadic la tropice, în regiuni umede, în special în Asia de Sud-Est, Africa sub-sahariană şi Brazilia.

**Etiologie.** Viermele are două generaţii diferite: una parazitară în intestinul omului *(Strongyloides* sau *Anguillula intestinalis)* şi alta la exterior *(Strongyloides stercoralis)*. Masculul în ambele generaţii are dimensiunile 700-900 microni, iar femela în generaţia parazitar are 2 - 2,5 mm.

**Ciclul parazitar.** *Ciclul de viaţă neparazitar.* Larvele eliminate pe sol cu fecalele, se înmulţesc de 2ori şi devin larve infecţioase filariforme, sau de 4ori şi se transformă în femele şi masculi adulţi liberi pe sol. Femela depune ouă din care eclozează larvele rabditiforme, care pot deveni o nouă generaţie de adulţi liberi pe sol sau larve filiforme infecţioase.

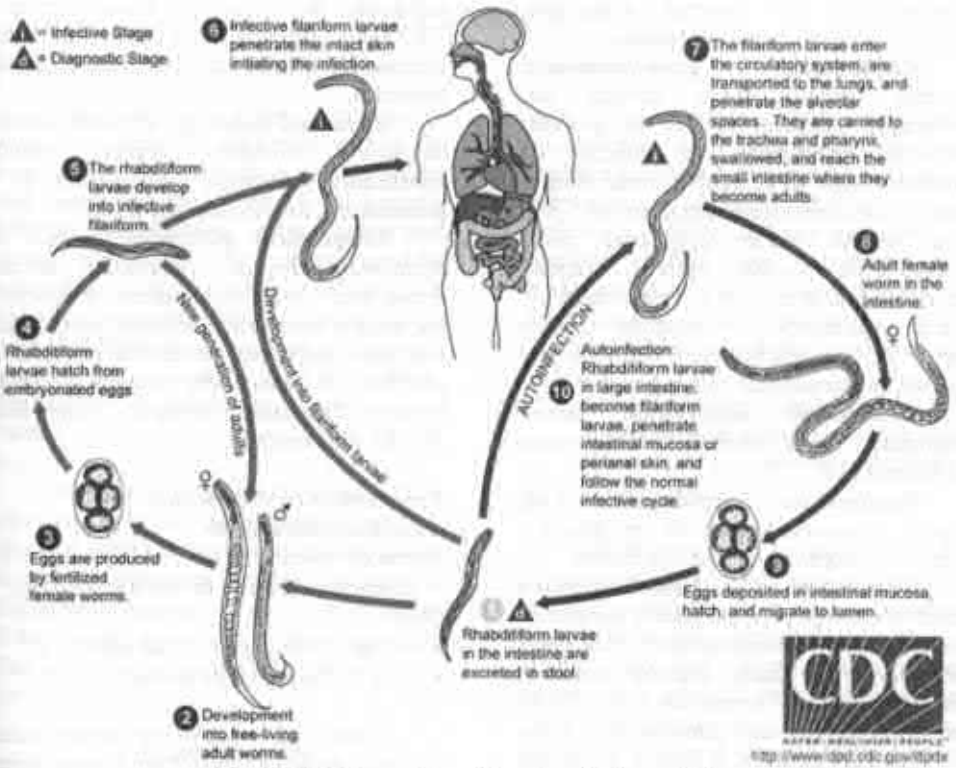



**fig. 12.** *Ciclul parazitar al larvelor de Strongyloides.*

Larvele filiforme penetrează pielea gazdei umane şi iniţiază *ciclu de viaţă parazitar* (vezi figura 12). Prin sistemul limfatic ajung în plamîni, respectiv la alveolele pulmonare, fiind transportate pînă în faringe prin arborele bronşic, deglutate şi transportate în intestin. Intestinal se înmulţesc de 2ori şi se transformă în femele adulte, care-şi depun ouăle în peretele intestinal prin partenogeneză (nu au nevoie de masculi pentru fertilizare). Larvele rabditiforme sunt eliminate cu scaunul pe sol sau reinfectează gazda prin penetrarea pielii din zona anală. Autoinfecţia este mai severă decît primoinfecţia de pe sol, deoarece larvele ajung în plămîni sau disemineză în tot corpul şi se transformă în adulţi în diferite organe.

**Patogeneza.** În urma infestaţiei are loc sensibilizarea organismului ca rezultat al excitării antigenice şi mecanice de către paraziţi şi larvele migratoare, iar parazitarea lumenului intestinal este însoţită de reacţii inflamatorii cu edemţierea foliculilor şi formarea de granuloame. Datorită pătrunderii larvelor în ganglionii limfatici, parazitarea *Strongiloides stercoralis* este însoţită de limfadenită. Migrările repetate ale larvelor sunt însoţite în majoritatea cazurilor de exacerbarea reacţiilor alergice.

**Manifestările clinice** în majoritatea infecţiilor sunt absente, şi pot rămîne zeci de ani nediagnosticate. Infecţiile simptomatice se manifestă tipic prin simptome cutanate, gastrointestinale, pulmonare, neurologice.

Strongiloidoza debutează la locul inoculării parazitului prin macule hiperemiate, ce se transformă în papule, asociate cu senzaţie de arsură şi prurit, şi dispar în aceeaşi zi. La 3–4 zile din momentul infestării apare tuse de scurtă durată şi senzaţii de „arsură în piept", iar la 2-3 săptămîni apar acuze digestive.

***Manifestările cutanate:*** prurit, erupţie cutanată sau leziuni papuloveziculare, semnul

pa-tognomonic este eritemul serpinginos, leziuni de urticarie, peteşii şi purpura.

***Manifestările gastrointestinale:*** anorexie, greaţă, diaree cronică sau constipaţie, balonare, scădere în greutate, obstrucţie intestinală. În funcţie de simptomatologie se remarcă 2 forme clinice: *forma gastroinestinală* caracterizată prin scaun instabil, durere epigastrală şi/sau periombilicală, colită spastică, proctosigmoidită cataral-erozivă şi *forma duodenobiliară* manifestată prin sindrom dureros cauzat de dereglările de motilitate ale veziculei biliare asociate cu duodenita.

***Manifestările neurologice:*** semne meningiale, abces cerebral, invazie acută difuză cerebrală.

***Manifestările respiratorii:*** tuse, dispnee, wheezing, durere de tip pleuritic, tahipnee, hemoptizie, detresă respiratorie.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** denotă eozinofilia prezentă doar la persoanele fără tratament imunosupresor. ***Examenul parazitologic al sputei, maselor vomitive, fecalelor*** depistează larvele de *Strongiloides stercoralis*. Larvele sunt determinate în scaun la o lună dupa infectare, o singură probă este eficientă în 30% din cazuri.

***Aprecierea Ac anti-byloides*** este recomandată cînd infecţia este suspectată, dar nu poate fi confirmată prin examenul microscopic. Însă, unele rezultate pot fi fals pozitive datorită reacţiilor încrucişate cu Ac dezvoltaţi în urma infecţiilor cu alte nematode. Ac nu pot fi utilizaţi pentru a diferenţia infecţiile precedente de cele curente. Nivelul de Ac scade după 6 luni de tratament.

***Examenul radiologic al cutiei toracice*** depistează infiltrate Löeffler, permite vizualizarea edemului, hemoragiilor şi a pneumonitei, în infecţiile diseminate.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu *afecţiunile alergice*: anafilaxia, astmul; *respiratorii*: bronhopneumonie obstructivă, pneumonia imunocompromişilor, embolismul pulmonar, sindromul de detresa respiratorie, *afecţiuni cu manifestări cutanate:* purpura Henoch Schonlein, urticaria; *digestive:* enterite, gastroenterite.

**Tratamentul medicamentos**
**Albendazol (Helmizol)**
*Forma de livrare:*
– comprimate filmate de 200 mg N6, N40.
*Doza:*
- 1-2 ani: 10 mg/kgc/zi, priză unică, 1 zi;
- >2 ani: 400 mg/zi, priză unică, 1 zi.

Infecţia cu Strongyloides trebuie tratată şi forma asimptomatică. Forma generalizată necesită tratament minim 7 zile pînă la absenţa identificării parazitului în specimentele clinice.

**Pronosticul.** Infecţia poate fi fatală, chiar şi la administrarea tratamentului.

# Cestodele

Cestodele (*viermi panglică sau viermi plaţi*) sunt o clasă de viermi plaţi, paraziţi din încrengătura Platyhelminthes. Adulţii acestei clase parazitează tractul digestiv al gazdelor definitive, iar formele larvare parazitează diferite alte organe din corpul gazdelor intermediare. Din cele peste 1000 de specii descrise, cîteva parazitează şi omul, fie ca gazdă definitivă (*Taenia solium, T. saginata, specii din genul Diphyllobothrium, Hymenolepis* etc.), fie ca gazdă intermediară (*Taenia solium, T. echinococus, T. multiceps* etc.).

Cestodele au corpul turtit dorso-ventral, neted, segmentat, de culoare albă şi lung, cu aspect de panglică. Sunt alcătuite din *scolex, col* şi *strobil* sau corpul propriu-zis. Dimensiunile variază, de la cîţiva milimetri (*Echinococcus granulosus*), la cîţiva metri (*Taenia solium*). Organele de fixare sunt: botriile şi ventuzele.

## Teniarincoza

***Teniarincoza*** este o maladie cauzată de prezenţa în organismul uman a *Taenia saginata*.

**Epidemiologie.** La nivel mondial, circa 50 mln de persoane sunt infectate cu *T. Saginata*, fără diferenţă de rasă sau gen, afectînd toate grupele de vîrstă, însă cu predilecţie copii mai mari de 2 ani.

**Etiologie.** *Taenia saginata* reprezintă un vierme solitar cu lungime de 4-7 m, parazitează intestinul subţire al omului dar are drept gazdă intermediară animalele bovine. Scolexul are o formă pătrat-ovală cu diametrul de pînă la 2 mm şi este înzestrată cu 4 ventuze fără cîrlige. Strobilul este compus din 35-70 proglote hermafrodite, zilnic în mediu eliminîndu-se fie activ, fie pasiv 6-11 proglotite mature fiecare conţinînd de la 145 la 175 mii de ouă, în care deja se găsesc oncosferele invazive. Ouăle de *Taenia saginata* au o formă sferic-ovală acoperită de o subţire membrană transparentă prin care în interior se pot vizualiza oncosferele cu trei perechi de cîrlige. Fiecare oncosferă din interiorul ouălor este acoperită cu o membrană dublă de culoare brun-gălbuie. Acest parazit este rezistent la sucurile digestive habitînd intestinul uman mai mult de 10 ani.

***Sursa de infestare*** este omul infestat.

***Mecanismul de infestare*** este *per oral*.

***Factorul de transmitere*** este carnea şi produsele din carne.

**Ciclul parazitar.** Infestarea are loc la consumarea cărnii crude sau semicrude de bovine purtătoare. În stomac membrana proglotitetelor este dizolvată eliberîndu-se viermii adulţi, care se localizează în porţiunea superioară a jejunului dezvoltîndu-se foarte intens (vezi figura 13). Timp de 24 ore o *Taenia saginata* matură se poate lungi cu 7-10 cm, maturizîndu-se sexual timp de 3 luni. După care de la strobilul matur încep a se desprinde proglotele, ce conţin mii de oncosfere-vezicule împlute cu lichid în care se află invaginat embrionul. Eliminarea oncosferelor în mediul extern poate fi pasivă, prin eliminarea maselor fecale, şi activă prin tîrîre sinestătătoare. Contaminînd mediul extern oncosferele nimeresc în organismul gazdei intermediare prin iarbă, nutreţ contaminat, etc. În lumenul intestinal al gazdei intermediare, membrana dublă se distruge şi larvele prin peretele intestinal nimeresc în capilarele sangvine de unde cu torentul sangvin se precipită în muşchii striaţi, în special în cei maseteri, scheletali, limbă unde timp de 4-5 luni se transformă în cisticerc. Durata vieţii cisticercurilor în muşchii scheletali este aproximativ de 8-9 luni, după care ei degenerează şi pier.

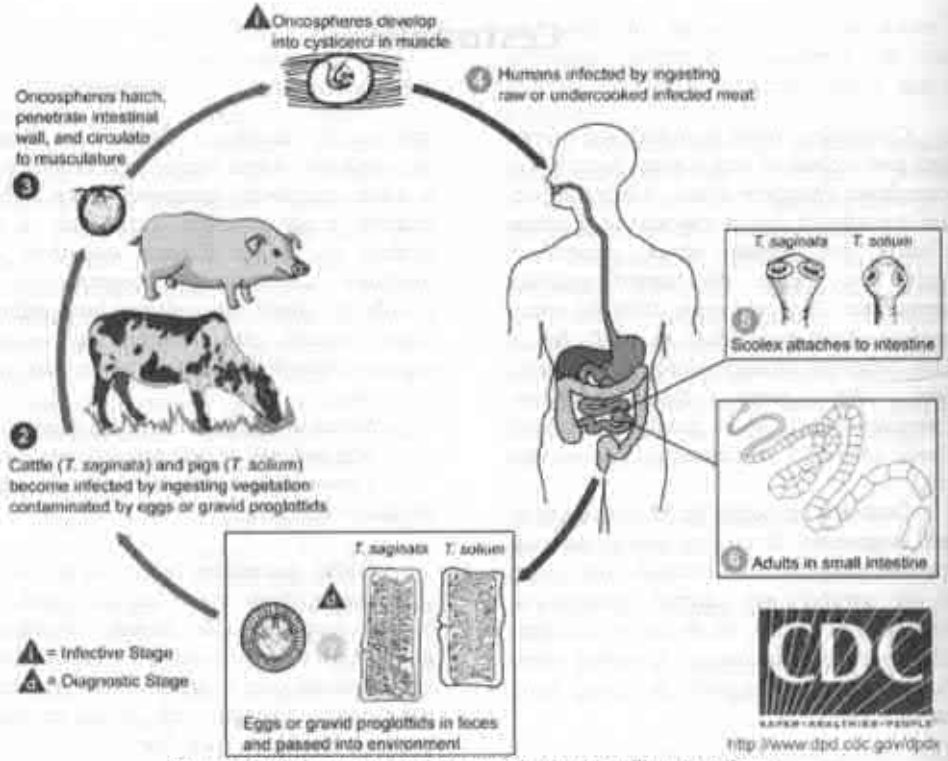



**fig. 13.** *Ciclul parazitar al Taenia Saginata şi Taenia solium.*

**Patogeneza.** Prezenţa ventuzelor puternice ale parazitului şi contracţiilor elementelor musculare ale strobulu, precum şi activitatea intensă o proglotitelor desprinse sunt cauza nu numnai a influienţelor mecanice asupra tubului digestiv, ci şi a dereglărilor motorii şi secretorii. Datorită acţiunii mecanice prin ventuze la nivelul mucoasei intestinul subţire apare o inflamaţie catarală a mucoasei. Consumul sporit de nutriente important vitale, duce la caşecti-zarea organismului în prezenţa unui apetit satisfăcător, chiar uneori a bulemiei. În cadrul teni-arincozei, la fel ca şi în cazul celorlalte parazitoze, produsele de degradare metabolică ale parazitului induc reacţii toxicoalergice.

**Manifestările clinice** variază în funcţie de ciclul parazitar, astfel în formele adulte ale viermelui apar doar simptome gastrointestinale, iar simptomele de cisticercoză sunt de obicei absente, şi pot debuta dacă larvele se localizează intraorganic, în special intracranian, determinînd semne neurologice de focar.

***Teniaza intestinală*** se manifestă prin: iritabilitate, oboseală, anorexie sau bulemie, retard ponderal, prurit, urticarie, dureri abdominale, în ¾ cazuri, cu caracter migrator de colică şi localizare diversă: periombilical, în regiunea de proiecţie a veziculei biliare, în hipocondrul drept, la 2/3 din copii sunt prezente dereglări de scaun prin epizoade de diaree sau constipaţii. O persoana infestată cu tenia vacilor poate elimina spontan prin anus fragmente de tenie.

***Cisticercoza*** evoluează clinic în funcţie de numarul de cisticerci şi localizarea lor.

***Manifestările neurologice*** apar la implicarea parenchimului cerebral, cu localizarea preponderentă a chiştilor ventricular sau subarahnoidian. Sistemul nervos central este implicat în 60-90% cazuri, remarcîndu-se mai mult de un chist intracranian. Simptomele includ 3 simptome caracteristice: convulsii, hipertensiune

intracraniană şi dereglări neuropsihiatrice, care pot aparea separat sau simultan, debutînd insidios sau brusc. Simptomele sunt crize focale sau generalizate, cefalee cronică, greaţă şi vărsături, modificarea statusului mental, hiperreflexie, pseudohipertrofie musculară, nistagmus, meningism.

***Manifestările oftalmologice.*** Chiştii oculari se găsesc în vitros, subretinial şi în conjuctivă, inducînd diminuarea acuităţii vizuale.

***Manifestările cutanate*** evidenţiază localizarea subcutanată a micronodulilor cu chişti. Cisticercoza musculoscheletală poate fi asimptomatică, însă sunt vizibile pseudohipertrofii ale muşchilor.

***Hipovitaminoza prin vitamina $B_1$*** este manifestată prin: „limbă de papagal", slăbiciune în extremităţi, convulsii, parestezii, transpiraţii abundente, palpitaţii, etc.

**Diagnosticul**. ***Hemoleucograma*** denotă eozinofilie. ***Examenul coproparazitologic*** depistează cisticercuri de mărimea unui bob mărunt de mazăre, cu configuraţie sferică şi culoare gălbuie, după 3luni de la infestare. Cisticercurile mai pot fi depistate şi în cadrul unui raclaj fin, superficial al cutelor anale cu prepararea ulterioară a frotiului şi examinarea microscopică.

***Testele serologie*** au sensibilitate de 95% în detectarea Ac antiAg teniaza.

***Tomografia computerizată cerebrală*** remarcă arii focale de edem, calcificări, chişti.

***Puncţia lombară*** pentru examinarea lichidului cefalorahidian: limfocitoza, proteinorahie, glucoza diminuată.

***Examenul histologic*** al nodulilor subcutanaţi pentru precizarea diagnosticului.

***Consultul oftalmologului*** pentru examenul fundului de ochi.

**Tratamnetul medicamentos**

**Praziquantelul**

*Forma de livrare:*

- comprimate 600 mg.

*Doza:*

- <4 ani: nu este recomandat;
- >4 ani: 10-20 mg/kgc/zi, *per os*, priză unică.

**Dexametazon**

*Forma de livrare:*

- soluţie injectabilă 4 mg/1ml, 8 mg/2 ml;
- comprimate 0,5 mg.

*Doza:*

- 0,08-0,3 mg/kgc/zi, *per os, i/m, i/v*, 2-3 prize.

Anticonvulsivantele sunt administrate în terapia neurocisticercozei, pentru a preveni crizele epileptiforme: fenobarbital, depakin, finilepsin.

**Pronosticul.** Localizarea cerebrală prezintă cel mai nefast prognostic, datorită riscului de hidrocefalie, vasculite şi atacuri carebrale.

## Tenioza

***Tenioza*** este o maladie cauzată de prezenţa în organismul uman a *Taenia solium*.

**Etiologie.** *Taenia solium* este un vierme, ca regulă, solitar cu o lungime de 1,5-2m. Are corp aplatisat constituit din scolex, strobil şi col. Scolexul are în diametru 1-2mm şi este înzestrat cu 4 ventuze musculare de formă semisferică amplasate pe părţile laterale, iar în partea centrală este vizualizată o corolă din două rînduri de cîrlige chitinice. Strobilul este component din 800-1000 de proglote mature sau imature. Proglotele situate în porţiunea incipientă a strobilului sun imature, fără cavitate, cu o lungime ce predomină net asupra lăţi-mii. Proglotele porţiunii medii şi a treimii posterioare sunt sexual mature, au formă pătrată cu trecere treptată într-un dreptunghi alungit anterolateral, încît lungimea predomină de 2ori asupra lăţimii. Proglotele detaşate au dimensiunile unui bob de orez de culoare albicioasă, sunt transparente şi pot conţine pînă la 50 000 ouă. Cisticercurile de *Taenia solium* au o formă elipsoidă cu dimensiuni de 5 X 10 pînă la 10 X 20.

*Taenia solium* poate habita în intestinul uman pînă la 25ani şi mai mult, iar cisiticercurule supravieţuiesc de la 3 pînă la 10 ani, datorită rezistenţei la lichidele digestive.

***Sursa de infestaţie*** este omul infestat, care eliminînd prin excremente oncosferele parazitare crează premize de infestare a porcinelor.

***Mecanismul de infestare*** este fecal-oral.

Gazda intermediară obligatorie o constituie porcinele, iar intermediară facultativă şi definitivă este omul.

**Ciclul parazitar**. În intestinul gazdei intermediare (porcinele), sub acţiunea sucurilor digestive în lumenul intestinal din proglotele de *Taenia solium* se eliberează embrionul, care lezează peretele intestinal şi se stabilesc în muş-chii limbii, diafragmului, cord, ficat (vezi figura 13). Consumul, după 10săptămîni, a acestor părţi ale gazdei intermediare (porcinele) de către gazda definitivă (omul) şi constituie sursa de infestare. În tubul digestiv uman sub acţiunea sucurilor digestive se eliberează scolexul, care se fixează prin ventuze de peretele intestinal unde alimentîndu-se intens dezvoltă un ritm de creştere de circa 7cm/zi. După 2-3 luni de la infestare, de la strobil se desprind proglotele în care se conţin cisticercuri – surse de infestare pentru gazdele intermediare.

Spre deosebire de infestarea cu alte cestode, în cadrul teniozei se poate dezvolta cisticercoza umană – maladie cauzată de infestarea organismului uman cu cisticercuri de *Taenia solium* care se poate produce atît pe cale endogenă în cadrul antiperistalticii cînd în stomac nimeresc proglotele, care se dezvoltă ulterior după tipul gazdei intermediare, cît şi exogenă cînd oncosferele pătrund în organismul uman la nerespectarea regulilor sanitaro-igienice. Stabilizîndu-se în locurile de elecţie pe întreaga perioadă parazitară, cisticercul are 2 stadii de habitare: stadiul de viabilitate, în care perioada de maturare constituie circa 4luni şi stadiul cînd parazitul incapsulat este mort.

**Patogeneza.** *Taenia solium* face parte din paraziţii care paraziteză în lumenul intestinului subţire. Schimbările de bază care au loc în cadrul acestei parazitoze sunt legate de consumul nutrientelor destinate pentru organismul gazdă, de factorii mecanici la fixarea parazitului de peretele intestinal, de produşii activităţii vitale ai parazitului care-şi au repercusiuni toxicoalergice.

Cisiticercurule se localizează în ţesutul subcutanat, creier, ochi, muşchi, cord, ficat, pulmoni, peritoneu, determinînd compresia mecanică a ţesuturilor, dezvoltarea reacţiilor inflamatorii în adiacenţa localizării parazitului şi de influienţele toxicoalergice ale subtanţelor rezultate din metabolismul vital al parazitului şi/sau a substanţelor eliberate la degradarea parazitului după moartea lui. Reactivitatea ţesuturilor din jurul cisiticercurilor formează o capsulă din ţesut conjunctiv, în afară de aceasta apar schimbări inflamatorii şi degenerative ale ţesuturilor. Localizarea cisiticercurilor în creier pot fi cauza de dezvoltarte a encefalitei, meningitei, dereglărilor lievorodinamice cu dezvoltarea hidrocefaliei.

**Manifestările clinice** sunt polimorfe, incluzînd atît forme asimptomatice, cît şi forme severe.

***Manifestările gastrointestinale:*** inapetenţă, greţuri, uneori vărsături, scaunul este lichid, păstos sau alternează cu episoade de constipaţii, iar durerile abdominale pot mima o apendicită acută, care argumentează apendectomiile sau plastronul apendicular la aceşti copii. Durerile abdominale ca regulă nu dispar după apendectomie, ci doar după detaşarea unui segment mai mare de parazit sau după dehelmintizare.

***Cisticercoza umană*** – boală determinată de infestarea organismului uman prin ouă de *Taenia Solium*, care localizîndu-se în diferite ţesuturi induce clinica cisticercozei cerebrale, cisticercozei oculare, cutanate, subcutanate, musculare sau a formei mixte.

***Cisticercoza cerebrală*** are o evoluţie în puseuri cu perioade de acutizare şi remisie îndelungată, poate decurge în varianta cisticercozei emisferelor cerebrale, cisticercozei sistemului ventricular, cisticercozei bazei craniului sau cisticercozei cerebrale mixte.

***Cisticercoza emisferelor cerebrale*** se manifestă prin cefalee, vertijuri, vome, crize epileptice, etc.

***Cisticercoza sistemului ventricular*** debutează acut cu crize de cefalee, vertijuri, vome. Pentru aceşti pacienţi este caracteristică o anumită poziţie a corpului, care în cazul dacă este schimbată provoacă epizoade acute de cefalee şi vomă.

***Cisticercoza bazei craniului*** se manifestă mai mult prin semne ce evocă o dereglare a circulaţiei lievoriene: pacienţii ocupă poziţie forţată a capului, au dureri în

regiunea cefei, sunt micşorate capacităţile gustative, auditive, vestibulare, pot apărea dereglări motorii pînă la pareze, uneori se pot semnala dereglări psihice.

***Forma mixtă a cisticercozei*** cerebrale are o evoluţie îndelungată şi decurge cu halucinaţii, crize epileptice, derglări psihice, etc.

***Cisticercoza oculară*** se manifestă prin reducerea de diferit grad a acuităţii vizuale pînă la orbire, este însoţită de dureri şi senzaţii de presiune.

***Cisticercoza ţesutului adipos*** subcutanat are o evoluţie practic asimptomatică.

**Diagnosticul** din teniarincoză este identic cu cel din teniază şi este bazat pe vizulizarea, proglotelor cu ouă sau cisticercurilor în masele fecale. Cisticercurile mai pot fi depistate şi în cadrul unui raclaj fin, superficial al cutelor anale cu prepararea ulterioară a frotiului şi examinarea microscopică.

**Tratamnentul medicamentos**

**Praziquantel**

*Forma de livrare:*

– comprimate 600 mg.

*Doza:*

- 75mg/kgc/zi, 10 zile în asociere cu glucocorticosteroizi în doză de 1-1,5mg/kgc/zi.

**Evoluţia, complicaţiile, pronosticul.** Datorită posibilităţii de autoinvazie cu localizarea cerebrală şi/sau oculară a parazitului, evoluţia şi prognosticul este din păcate rezervat. Localizarea cisticercozei la nivelului ventriculului IV putîndu-se solda cu moarte subită.

## Himenolepidoza

***Himenolepidoza*** este o maladie cauzată de prezenţa în corpul uman a *Himenolepis nana*.

**Epidemiologie.** În SUA, infecţia este mai răspîndită în sud-est, raportîndu-se 1% din copiii instituţionalizaţi. Infecţia este frecvent întîlnită la copii cu vîrsta de 4-10ani, în ţările în curs de dezvoltare şi în regiunile calde ale lumii. Prevalenţa generală variază de 0,1% pînă la 58%. Regiunile cu rate înalte de infectare sunt Sicilia (46%), Argentina (34% din copiii instituţionalizaţi) şi zonele sudice ale fostei Uniuni Sovietice (26%).

**Etiologie.** *Himenolepis nana* este un parazit cu lungime de 3-5 cm. Partea anterioară este prezentată de scolex, înzestrat cu 20-30 de cîrlige chitinice şi 4 ventuze. Strobilul poate atinge o lungime de la 10mm pînă la 45mm şi este constituit din 100-300 proglotide, iar lăţimea proglotidelor predomină asupra lungimii. Proglotidele terminale se desprind de la strobil aflîndu-se liber în lumenul intestinal, iar sub acţiunea sucurilor digestive membrana proglotidelor se dizolvă.

Ouăle de *Himenolepis nana* au o formă sferic-elipsoidală, sunt incolore, transparente, acoperite de o membrană dublă.

***Sursa de infestaţie*** este omul.

***Mecanismul de transmitere*** este *per oral*.

**Ciclul parazitar.** La 4zile, după ingerare, sub acţiunea sucurilor digestive ouăle de *Himenolepis nana* se eliberează de membrana dublă, apoi larva se stabileşte prin cîrlige în peretele intestinului subţire unde începe parazitarea prin forma sa de cisticercoid (vezi figura 14). Datorită mecanismului compresiv aflarea cisticercului în interiorul vilozităţilor induce o necroză vilozitară cu eliberarea substanţelor ce lichifiază membrana cisticercului eliberînd larva parazitară în spaţiile intervilozitare, unde după 2săptămîni larvele se transformă în paraziţi maturi capabili de a depune ouă. Parazitarea *Himenolepis nana* în interiorul vilozită-ţilor intestinale exclude necesitatea gazdei intermediare. Întreg ciclul de dezvoltare al *Himenolepis nana* constituie 6săptămîni, dar nerespectarea regulelor de igienă aduc la o autoinvazie, care poate întreţine parazitul în lumenul intestinal luni şi chiar ani.

**Patogeneza**. Mecanismul de bază al schimbărilor ce apar la infestarea organismului cu *Himenolepis nana* îl constituie acţiunea mecanică a cisticercului şi paraziţilor maturi asupra peretelui intestinal.

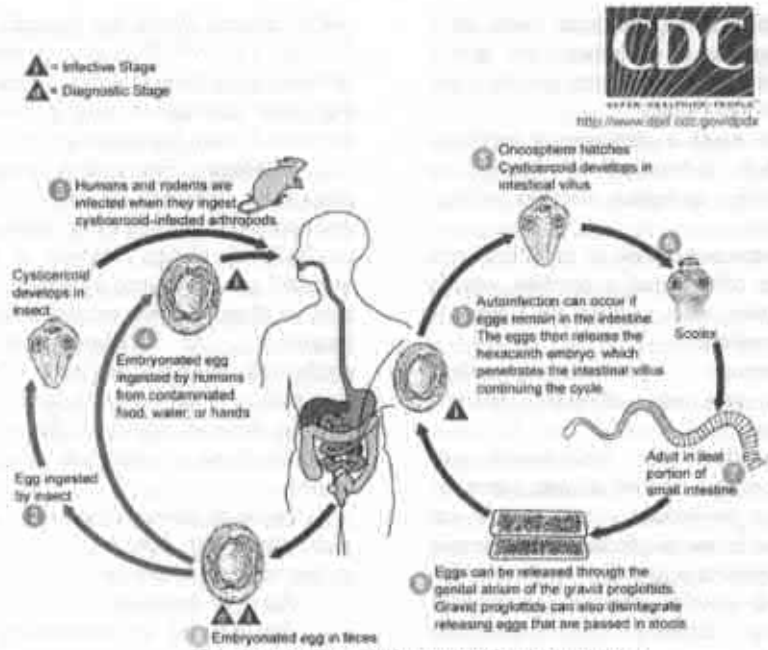



**fig. 14.** *Ciclul parazitar al Himenolepis nana.*

Metamorfizarea cisticercurilor în larvă şi fixarea parazitului adult de peretele intestinal cauzează necroză, cu formarea de procese erozive şi ulceroase care uneori ajung pînă la stratul muscular. Procesele de lezare a mucoasei intestinale facilitează pătrunderea microflorei în peretele intestinal care la fel sunt o cauză a proceselor inflamatorii din peretele intestinal. Excitarea permanentă a terminaţiunilor nervoase din peretele intestinal este cauza instalării dereglărilor neuroviscerale.

Eozinofilia din cadrul acestei parazitoze relevă şi influienţa toxicoalergică exercitată de acest parazit, în special în faza tisulară de dezvoltare a parazitului.

**Manifestările clinice** la copii sunt mai exprimate decît la maturi, deşi pot fi întîlnite şi forme asimptomatice. Himenolepidoza, la copii cu vîrstă mai mică de 3ani este cazuistică, după vîrsta de 12ani are tablou clinic indiscret, astfel forme clinice clasice pot fi întîlnite între vîrsta 3-12 ani.

***Manifestările gastrointestinale:*** dureri abdominale intermitente de tip colicativ, localizate în regiunea periombilicală, cu o durată şi intensitate variabilă. Diareea este apoasă sau păstoasă, cu amestec abundent de mucus, care în cazul unei durate mai îndelungate provoacă un sindrom de malabsorbţie cu dezvoltarea ulterioară a unui deficit staturoponderal. Alte acuze sunt: nausea, hipersalivaţia, hiporexia, pirozisul, uneori voma.

***Manifestările neurologice*** sunt nespecifice reducîndu-se la apatie, cefalee, fatigabilitate, excitabilitate, etc.

**Diagnosticul**

***Hemoleucograma*** remarcă eozinofilie marcată.

***Examenul coproparazitologic*** pune în evidenţă oncosferele de *Himenolepis nana*, însă aprecierea nu se va face mai tîrziu decît la 3ore după eliminare, deoarece oncosferele sunt sensibile la mediul extern.

**Tratamentul medicamentos**

**Praziquantel**

*Forma de livrare:*

– comprimate 600 mg.

*Doza:*

- 20-25mg/kgc, priză unică;
- cura de tratamnet se repetă de 2-3 ori cu un interval de 2-3 săptămîni.

Eficacitatea terapeutică este verificată peste 20 zile după finisarea curei de tratament, în cazul depistării oncosferelor cura de tratament se repetă.

## Difilbotrioza

***Difilobotrioza*** este o maladie cauzată de prezenţa în organismul uman a *Diphylobotrim latum*.

**Etiologie.** *Diphylobotrim latum* este un vierme parazitar care atinge în lungime 2-10m şi mai mult. Porţiunea anterioară a corpului este înzestrată cu scolex, care are 2 fisuri (botrii). Strobilul este compus din cîteva mii de proglote mărimea cărora nu depăşeşte 1,5cm. Dezvoltarea *Diphylobotrim latum* este realizată prin schimbarea a trei gazde. Drept gazdă difi-nitivă a *Diphylobotrim latum* este omul, pisicile, vulpile, vulpile polare, cîinii, urşii. Drept prima gazdă intermediară sunt crustaceele din genul cyclop, a doua gazdă intermediară sunt peştii răpitori de apă dulce – ştiuca, bibanul, mihalţul,etc. Ouăle de *Diphylobotrim latum* au formă ovală, sunt acoperite de o membrană brun-gălbuie.

***Sursa de infestaţie*** este omul.

***Mecanismul de infestare*** este fecal-oral.

**Ciclul parazitar.** În regiunea superioară a intestinului subţire, *Diphylobotrim latum* cu ajutorul difilbotriilor se fixează de mucoasa intestinală, iar după 2-4săptămîni atinge stadiul unui parazit hermafrodit matur, care este capabil să depună ouă ce se elimină în mediul extern prin tranzitul intestinal. Pentru dezvoltarea ulterioară este necesar ca ouăle eliminate de gazda definitivă să nimerească în mediul acvatic, unde în condiţii prielnice timp de 3-5 săptămîni se dezvoltă coracidul-larvă înzestrată cu 3 perechi de cîrlige şi acoperită de o mem-brană cu cili ce-i ajută să se deplaseze liber în apă. Pentru a se dezvolta mai departe coracidul are nevoie de o gazdă intermediară, care este un crustaceu (cyclop sau diaptom) în intestinul căruia coracidul îşi pierde cilii şi sub formă de oncosferă pătrunde în cavitatea corpului unde se metamorfizează în procercoid – larvă de formă alungită înzestrată la capătul posterior cu 6 ventuze, în cazul cînd acest crustaceu este înghiţit de peşte procercoidul se metamorfizează în muşchii acestora în plerocercoid, peştii infestaţi sunt mîncaţi de peştii răpitori în muşchii şi organele sexuale ale acestora se depozitează un număr mare de plerocercizi, care şi reprezintă sursa de infestare pentru gazda definitivă-omul.

**Patogeneza**. Fixarea de mucoasa intesti-nală cauzează o necroză tisulară, iar ghemurile formate de strobil pot provoca ocluzie intestinală. Rolul componentului mecanic creşte în cazul unei infestaţii masive adesea însoţite de dereglări ale circulaţiei sangvine, care apar în urma comprimării mucoasei intestinale de botriile parazitului. Datorită consumului sporit de către parazit a cianocobalaminei şi a acidului folic este indusă anemia megaloblastică ($B_{12}$ deficitară).

**Manifestările clinice** pot evolua de la forme uşoare pînă la forme grave.

***Forma uşoară:*** slăbiciune generală, fatigabilitate, hiporexie, greţuri, dereglări de scaun, urticarie. Se înregistrează şi schimbări moderate din partea sistemului nervos: excitabilitate, vertijuri, cefalee, etc.

***Forma severă*** poate fi prezentă în 5% cazuri de difilobotrioză, fiind marcată de consecinţele unei anemii pernicioase, manifestată prin slăbiciune generală, vertijuri, somnolenţă, febră 38-39°C, manifestări dispeptice, parestezii, reflexe patologice, depresii, etc.

**Examenul fizic**. Tegumentele devin palide cu nuanţă icterică. Se poate determina hepatosplenomegalie.

**Diagnosticul** un studiu microscopic al maselor fecale pune în evidenţă ouăle de *Diphylobotrim latum*. Importanţă pentru diagno-stic are şi o anamneză minuţios culeasă, care poate pune în evidenţă eliminarea cu masele fecale a segmentelor de strobil.

***Hemoleucograma*** denotă o anemie hipercromă, apar megaloblaşti, poichilocitoză, eritrocite policromatofile. În cadrul acestei anemii este necesar de a fi precauţi la asemănarea cu boala Adisson – Biermer, ne permite de a face diferenţiere prezenţa în sucul gastric a gastromucoproteinei, care este prezentă în anemia indusă de *Diphylobotrim latum*.

**Tratamentul medicamentos**
**Praziquantel**
*Forma de livrare:*
– comprimate 600 mg.
*Doza:*
- 30mg/kgc, priză unică.

## Echinococoza

***Echinococoza*** este o maladie cauzată de prezența în organismul uman a *Echinococcus granulosus*.

**Etiologie.** *Echinococcus granulosus* se consideră cel mai minuscul cestod, care are în lungime în jur de 10mm. Porțiunea anterioară este prezentată de scolex, care este piriform, cu 4 ventuze și 2 rînduri de cîrlige chitinice, 30-40 la număr, dispuse într-o coroală.

Strobilul este alcătuit din 3-4 proglote, care au o lungime totală de maxim 9 mm. În ultima proglotă se pot vizualiza de la 400 la 800 ouă embrionate de formă rotundă, acoperite de o membrană.

***Sursa de infestație*** sunt cîinii, oile.

***Mecanismul de infestare*** este fecal-oral.

***Factorii de transmitere*** sunt mîinile poluate cu oncosfere de *Echinococcus granulosus*, realizată cel mai frecvent prin contactul animalelor infestate (în timpul tunsului și mulgerii oilor, la îngrijirea cîinilor, etc.). Pentru dezvoltarea sa *Echinococcus granulosus* are nevoie de schimbul a două gazde: una definitivă (cîini, lupii, vulpile, pisicile, etc.) și una intermediară (sunt circa 70 specii de mamifre). Omul în această verigă ocupînd locul unei gazde facultativ intermediare.

**Ciclul parazitar.** Formele parazitare ma-ture habitează intestinul subțire al gazdelor definitive, care împreună cu masele fecale elimină proglotide infestante (vezi figura 15). Per oral ouăle din proglotide nimeresc în organismul gazdei intermediare, unde în lumenul intestinal din oncosferă iese embrionul, care cu ajutorul cîrligelor traversează peretele intestinal pătrunzînd în circuitul sangvin al venei porte. Avînd o cale hematogenă de răspîndire în organism embrionul de *Echinococcus granulosus* are posibilitate de a prelua orice localizare, dar depreferință este ficatul și/sau pulmonii.

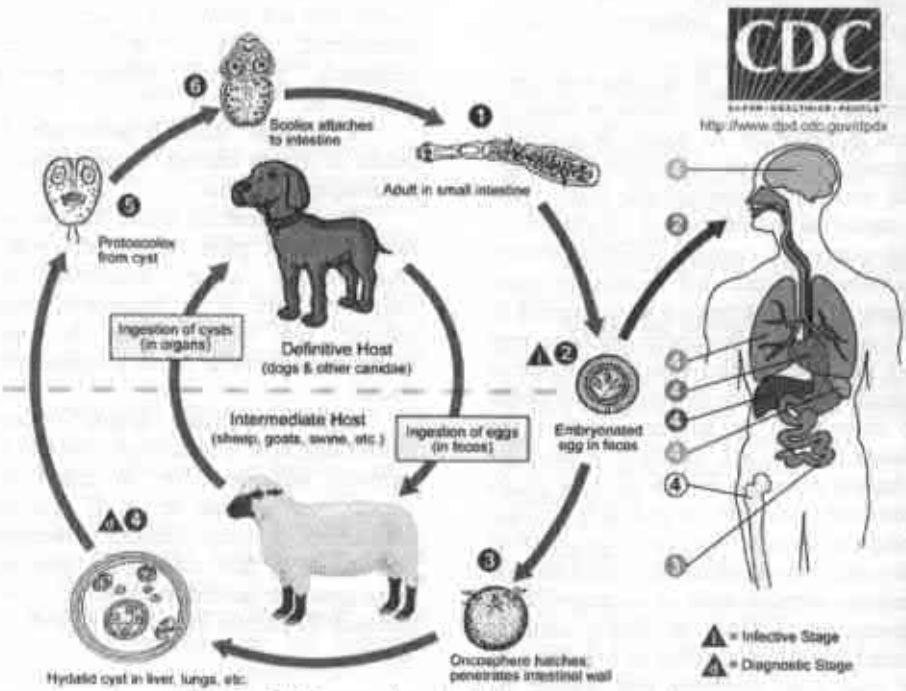



**fig. 15.** *Ciclul parazitar al Echinococcus granulosus.*

Stabilizîndu-se la locurile de predilecţie larva se dezvoltă pînă la stadiul de larvochist, care are forma unei vezicule unicamerale cu un diametru de aproximativ 15 cm. Peretele veziculei este component din 2 membrane, una externă şi alta internă. Membrana externă este numită cuticulară sau chitinică, iar cea internă embrionară sau germinativă. Cavitatea chistului este ocupată de lichid şi de chisturi-fiice şi/sau chisturi-nepoate. Masa totală a unor asemenea chisturi uneori poate ajunge pînă la zeci de kg, avînd un volum de 10-16l. În interiorul chistului pot exista larve sinestătătoare, numiţi şi protoscolecşi, care alcătuiesc aşa numitul „nisip hidatic". Gazdele definitive se infestează la utilizarea în alimentaţie a componentelor infestate ale gazdelor intermediare. Pătrunzînd în lumenul intestinal larvele se fixează de peretele intestinal cu aju-torul ventuzelor şi cîrligelor şi alimentîndu-se se transformă într-un parazit matur, care elimină activ sau pasiv proglotele infestante. În cadrul unei eliminări pasive proglotele nimeresc în mediul înconjurător prin masele fecale, pe cînd în cadrul unei eliminări active proglotele de sinestătător traversează orificiul anal deplasînduse pe pielea sau pe blana infestatului. Ouăle infestante încep a se exterioriza din organismul gazdei definitive la numai 2-4 luni de la infestare.

**Patogeneza.** Schimbările patologice în cadrul echincocozei sunt cauzate de acţiunea factorului sensibilizant şi mecanic din partea larvei în creştere. Sensibilizarea organismului de către parazit are loc atît după tipul reacţiilor alergice de tip imediat, cît şi întîrziat. Drept exemplu elocvent al prezenţei reacţiilor de tip imediat în echinococă, este şocul anafilactic, erupţiile urticariene, eozinofilia, etc., care apar la contactul lichidului chistului hidatic cu ţesuturile organismului în urma dezintegrării învelişului extern. Drept exemplu al sensibilizării organismului gazdă prin reacţiile alergice de tip întîrziat sunt schimbările morfolgice ce apar din partea ţesuturilor gazdă la inocularea parazitului, reprezentate de capsula fibroasă formată în jurul oncosferei, precum şi de reacţia imună tisulară difuză din partea organului afectat. Un moment important are fenomenul de compresie de către masa închistată asupra organului, cu cît volumul chistului este mai mare cu atît schimbările pe care le cauzează sunt mai severe.

**Manifestările clinice** sunt polimorfe, de la forme asimptomatice pînă la şoc anafilactic. Tabloul clinic este în funcţie de organul-gazdă al chistului hidatic, de volumul lui, de tempoul creşterii, de pluritatea invaziei, de reactivitatea imunologică a organismului şi vîrsta acestuia. În mai mult de 50% cazuri *Echinococcus granulosus* se localizează în ficat.

***Echinococoza ficatului*** în evoluţia sa parcurge trei de etape de dezvoltare a semnelor clinice. Prima perioadă este asimptomatică, urmată de perioada semnelor clinice a chistului necomplicat şi, în fine, perioada complicaţiilor şi a schimbărilor patologice importante. Primele acuze sunt fatigabilitatea, slăbiciunea generală, cefaleea, hiporexia, nauseea, retard ponderal. Uneori pot apărea reacţii alergice la antibiotice şi alte medicamente, erupţii cutanate, dereglări de scaun. Din partea ficatului drept semne primare de afectare sunt senzaţia de greutate şi/sau presiune în regiunea hipocondrului drept, dureri surde, acute sau intermitente localizate epigastral sau în regiunea ficatului. În cazul localizării chistului în partea superioară a ficatului, adică subdiafragmal, durerea iradiază în hemotiracele respectiv şi este însoţită de dispnee.

***Echinococoza pulmonară*** are tablou clinic polimorf, mimînd orice maladie pulmonară. Chistul hidatic închis se manifestă prin dispnee, hemoptizie, durere de diferită intensitate, tuse permanentă, cu intensificare nocturnă, iniţial uscată şi rebelă la tratament, ulterior tusa devine productivă, cu caracter mucopurulent. Clinica în perioada de perforare a chistului este dependentă de locul deschiderii chistului: în cazul cînd chistul se deschide în bronhii, cel mai frecvent, tabloul clinic îşi va schimba brusc evoluţia, cu apariţia tusei rebele, asfixie, cianoză, reacţii alergice, pneumonic prin aspiraţie. În cazul perforării chistului în cavitatea pericardului sau în cavitatea pleurală poate apărea şocul anafilactic şi moartea subită.

Rar, drept organe de habitare în echinococoză pot servi: splina, rinichii, muşchii, oasele.

**Examenul fizic.** La o localizare superficială a chistului consistenţa ficatului este mai moale, elastică, iar la localizarea profundă consistenţa este dură, pe cînd în stadiul de calcificare consistenţa este lemnoasă.

**Diagnosticul.** Un rol de esenţă pentru diagnosticul acestei parazitoze îl au testele imunologice, care ne permite de infirma sau afirma suspiciile chiar în stadiile timpurii ale maladiei. Este utilizată reacţia de latexaglutinare. În cazul deschiderii chistului în cavităţile organismului, poate fi cercetat conţinutul acestor cavităţi, unde pot fi vizualizate părţi ale parazitului. Schimbările hemoleucogramei nu sunt specifice, în sîngele periferic apar: eozinofilie, VSH majorat.

**Tratamentul medicamentos** al hidatidozei depinde de mai mulţi factori legaţi de gazdă, parazit, de substanţa utilizată şi de farmacocinetica acesteia. Principalele medicamente folosite în terapia hidatidozei sunt: mebendazolul, albendazolul, paraziquantelul.

**Mebendazol (Vermox®)**

**Indicaţii:**

– chist hidatic inoperabil;
– cînd starea generală a bolnavului nu permite intervenţia chirurgicală.

*Doza:*

- 50-150 mg/kgc/zi, *per os*, 3 luni (sau cîteva), pînă la obţinerea efectului terapeutic scontat, adică reducerea dimensiunilor chisturilor, care face posibilă, eventual, intervenţia chirurgicală.

**Albendazol (Helmizol)**

*Forma de livrare:*

– comprimate filmate de 200 mg N6, N40.

**Indicaţii** [Zanc, 2001]:

- chisturi inoperabile, voluminoase, multiple, fiind indicate 3 sau chiar 4 cure de tratament;
- boala diseminată – echinococoza secundară, prin ruptura spontană sau accidentală a chistului hidatic; unii autori pledeaza chiar pentru 12 cure de tratament;
- preoperator, pentru reducerea dimensiunilor chisturilor şi a viabilităţii acestora (cu rezultate favorabile în 90% din cazuri); se indica, de obicei, 2 cure de tratament;
- profilactic pre- şi postoperator, pentru prevenirea diseminării protoscolecsilor, cu apariţia echinococozei secundare, ca urmare a rupturii accidentale a chistului hidatic în timpul intervenţiei chirurgicale; tratamentul se institue cu 1-2 zile (dacă intervenţia chirurgicală nu costituie o urgenţă este de preferat o cură de 28 zile) înainte de intervenţia chirurgicală şi sunt indicate, de obicei, 2 cure de tratament;
- asocierea terapiei cu albendazol concomitent cu drenajul percutanat al chistului hidatic hepatic; sunt indicate 3 cure de tratament.

*Doza:*

- 15 mg/kgc/zi, în 2 prize, timp de 28 de zile;
- 3-4cure de tratament separate între ele de cîte o pauză de 15 zile, alţi autori pledează şi pentru 12 cure de tratament.

***Sau***

- 10mg/kgc/zi, *per os*, în 2 prize, 8 săptămîni [*Horton, 2003*].

O treime din bolnavii cu echinococoză hidatică trataţi cu albendazol se vindecă, iar la 50% dintre aceştia se constată ameliorări semnificative.

Terapia medicamentoasă cu albendazol este de preferat (în comparaţie cu terapia cu mebendazol care se absoarbe puţin din tractul gastrointestinal şi care presupune doze mari ce se administreaza timp de cîteva luni), deoarece el se absoarbe mai bine din tractul gastrointestinal (mai ales dacă se administrează în timpul meselor cu alimente bogate în grăsimi) şi realizează, astfel, nivele plasmatice mai ridicate.

Dacă posttraumatic, spontan sau în timpul intervenţiei chirurgicale s-a produs ruptura chistului, este necesară administrarea de paraziquantel (doza unică de 40mg/kgc/săp-tămînă) pe toata durata tratamentului asociat cu un derivat de benzimidazol (albendazol sau mebendazol).

**Tratamentul chirurgical** ramîne alegerea de bază în cazul hidatidozei. Se poate realiza la majoritatea pacienţilor, cu forme neavansate. Vindecarea se constata la peste

90% din cazurile operate, iar mortalitatea nu depăşeşte 2%.

Pentru hidatidoza hepatica se practică rezecţia hepatică, perichistectomia şi chistectomia, iar pentru localizările pulmonare: excizia chistică, perichistectomia şi lobectomia.

**Complicaţiile.** Una din complicaţiile hidatiozei hepatice ar fi supurarea acestui chist cu dezvoltarea abcesului şi posibilitatea lui de deschidere în cavitatea peritoneală, stomacală, în lumenul intestinal, spaţiul retroperitoneal. Pentru copiii, ruperea capsulei chistice este posibilă în timpul traumei abdominale, în timpul jocurilor, tusei, etc. Clinic perforarea se manifestă printr-un complex de reacţii alergice pînă la şoc anafilactic.

**Evoluţia, pronosticul.** Evoluţia maladiei este îndelungată, de la cîteva luni pînă la zeci de ani, cu un pronostic rezervat.

## Alveococoza

**Alveococoza** este o maladie cauzată de prezenţa în organismul uman a *Alveococcus multilocularis.*

**Etiologie.** Corpul acestui cestod are formă alungită, aplatisată anteroposterior şi este constituit din scolex, col şi strobil, care numără 3-5 proglote. În dependenţă de gazda parazitată lungimea corpului variază între 1,2 mm şi 3,27 mm. Scolexul este înzestrat cu 4 ventuze şi o corolă compusă din 2 rînduri de cîrlige mari şi mici (26-36 la număr). Ouăle mature de *Alveococcus multilocularis* au membrană externă dură de culoare brun-gălbuie. Ocosferele de alveococ practic nu se deosebesc de cele ale echinococului.

***Sursa de infestaţie*** sunt gazdele definitive: cîinile, pisica sălbatică şi de casă, vulpea, vulpea polară, lupii. Drept gazde intremediare în această parazitoză sunt: şoarecii, cobaiii, nutriile, veveriţele şi alte rozătoare.

***Mecanismul de infestare*** este fecal-oral.

**Ciclul parazitar.** În intestinul gazdei definitive larvele de *Alveococcus multilocularis* cu ajutorul scolexului se fixează de peretele intestinal. După maturare strobilul începe a desprinde proglotele cu oncosfere, care eliminate în mediul înconjurător servesc drept sursă de infestare pentru gazda intermediară. Nime-rite în intestinul gazdei intermediare pe cale fecal-oral, oncosferele de alveococ se eliberea-ză de membrana externă şi cu ajutorul scole-xului se inoculează în peretele intestinal de unde cu torentul sangin nimereşte în ficat. Aici o parte de paraziţi rămîn pentru a habita ficatul, iar altă parte depăşesc bariera hepatică pentru a se stabiliza în creier, splină, rinichi, suprarenale, inimă, etc., unde se dezvoltă în larvă închistată. Spre deosebire de *Alveococcus granulosus* chistul larvar al *Alveococcus multilocularis* este multicameral. Dimensiunile no-dulilor alveococici la om pot fi de la 2 X 10 cm – 5 X 15 cm, ajungînd în greutate pînă la 5 kg.

**Patogeneza.** Oncosferele de alveococ ca regulă se stabilizează în lobul drept al ficatului, iar localizarea în alte organe este rezultatul diseminării sangvine şi limfatice a oncosferelor din ficat. Nodulii alveococici au aspectul unor tumori de culoare albicioase de consistenţă cartilaginoasă. Inflamaţia necrotică care apare în jurul chistului larvar este sursa unui proces inflamator necrotic, care datorită reactivităţii locale generează formarea, în jurul chistului, a unui lizereu de ţesut granular. Alveococoza hepatică poate fi solitară şi multinodulară, spre deosebire de echinococoză, unde se întîlnesc oncosfere-fiice şi oncosfere-nepoate, în alveococoză se multiplică nu oncosferele, ci chisturile dînd naştere unui nodul alcătuit din mai multe chisturi, care în cazuri avansate pot atinge capsula Glison. Evoluţia maladiei este determinată de reactivitatea organismului gazdă şi de particularităţile de creştere a parazitului. Astfel, în stadiul timpuriu al maladiei cînd afectarea hepatică este solitară predomină o creştere infiltrativă a chistului, pe cînd în prezenţa nodului alveocococic schimbările din partea ficatului sunt de caracter limitat. În jurul veziculelor este bine exprimată reacţia fibroblastică din partea ţesutului, în ţesuturile parazitare persistînd o depunere a sărurilor de calciu. În cazul unei evoluţii lente a infestaţiei veziculele vor fi mai mari în dimensiuni iar schimbările infiltrative vor fi limitate pînă la lipsă. În cazul unei reacţii vădite din partea

organismului vor predmina net schimbările infiltrative şi cele necrotic-exudative din partea organului gazdă. Creşterea excesivă a nodulului se poate răspîndi *per continuu* ocupînd nu numei organul habitat ci şi organele învecinate. De rînd cu hipertrofia compensatorie a ficatului în ţesutul hepatic mai au loc şi schimbări degenerativ distrofice cu dezvoltarea cirozei biliare.

**Manifestările clinice** mult timp de la infestare sunt absente, uneori luni şi chiar ani. În timpul unui examen medical de rutină se poate depista o induraţie a ficatului, care are o suprafaţă rugoasă, fără reacţie dureroasă. Pacienţii pot acuza senzaţie de greutate în regiunea hipocondrului drept, icter intermitent. Ulterior se poate instala fatigabilitatea, anorexia, retardul ponderal, rar se poate înregistra ascita.

În cazul localizărilor în alte organe şi sisteme sunt prezente semenele afectării de focar.

**Diagnosticul.** La moment se consideră utilă reacţia de aglutinare cu latex. Pentru stabilirea organului habitat şi dimensiunilor nodulului alveococic pot fi utilizate metodele instrumentale de diagnostic: examenul radiologic, scanarea şi ecografia hepatică laparoscopia şi laparotomia diagnostică.

**Tratamentul medicamentos** prevede aceleaşi preparate ca şi în echinococoză.

**Complicaţiile.** Una din complicaţiile acestei maladii ar fi supurarea chistului cu formarea de abcese şi colangite purulente. Pentru alveococoză este caracteristică dezvoltarea unei amiloidoze secundare, care afectează rinichii cu instalarea insuficienţei renale şi decesului.

# Protozoarele

Organisme unicelulare flagelate, cu capacitate de-a se transforma în condiţii nefavorabile în chisturi, iar în prezenţa condiţiilor favorabile forma chistică trece în cea vegetativă, îndeplinind toate funcţiile vitale ale unui organism viu.

## Lamblioza

***Lamblioza*** este o infestaţie provocată de protozoarul *Giardia intestinalis*, descoperit în 1681.

**Epidemiologie.** Chisturile în fecalii sunt depistate în 7,4 – 25% cazuri, iar în colectivele de copiii (creşe, grădiniţe) rezultatele pozitive se remarcă aproape sută la sută. În 7-14% apare la sugari.

***Sursa infestaţiei*** sunt persoanele bolnave sau purtătorii asimptomatici, dar este posibilă şi transmisia de la animale.

***Mecanismul de infestare*** cea mai frecventă este calea hidrică, întrucît chisturile de lamblia îşi păstrează viabilitatea în mediul acvatic timp de cîteva luni, rezistă clorinării şi îngheţului. În colectivităţile de copii este posibilă şi prin intermediul consumului de fructe, legume, mîini murdare.

Existenţa lambliozei este protejată de condiţiile nefavorabile de trai, de nerespectarea regulelor igienice (infestaţia se produce cu un număr mai mare de 10 chisturi) şi susţinută de particularităţile de vîrstă ale copiilor:

- valori micşorate ale pH-ului stomacal;
- creştere exuberantă a florei intestinale;
- stări imunodeficitare.

Organismul infestat prezintă pericol prin eliminarea unui mare număr de lamblii închistate, a fost calculat că un copil poate elimina cu 1g de fecalii pînă la 21 500 chisturi, un matur - 12mln, iar timp de o zi pînă la 18mlrd. Fiind foarte rezistente la mediul înconjurător, chisturile de lamblii îşi păstrează viabilitatea timp de 3luni, fiind rezistente chiar şi la concentraţiile de cloraminâ ce se utilizează pentru dezinfectarea bazinelor de apă potabilă.

**Ciclul parazitar** include două stadii evolutive: *forma vegetativă* (trofozoit) incapabilă de a exista în afara organismului uman şi *forma chistică*, care datorită unei rezistenţe specifice îi asigură supravieţuirea timp de cîteva săptămîni, iar în cazul pătrunderii unităţilor viabile în stomac asigură o rezistenţă pentru sucul gastric, favorizînd astfel dezvoltarea în duoden a două celule-fiice în formă vegetativă (vezi figura 16). Lambliile habitează în condiţiile unui pH bazic fiind prezente în duoden şi porţiunea proximală a intestinului subţire şi sunt sensibile pentru mediul acid, condiţii care le fac psibilă prezenţa şi în vezica biliară.

**Patogeneza**. *Giardia intestinalis* provoacă dereglări metabolice şi leziuni intestinale tisulare (edem, ulceraţii), cu hiperregenerare compensatorie a epiteliului intestinal şi apariţia celulelor funcţional imature cu hipersecreţie intestinală. Morfopatologic se constată leziuni de diferit grad, de la subatrofie pînă la atrofie vilozitară cu prezenţa parazitului.

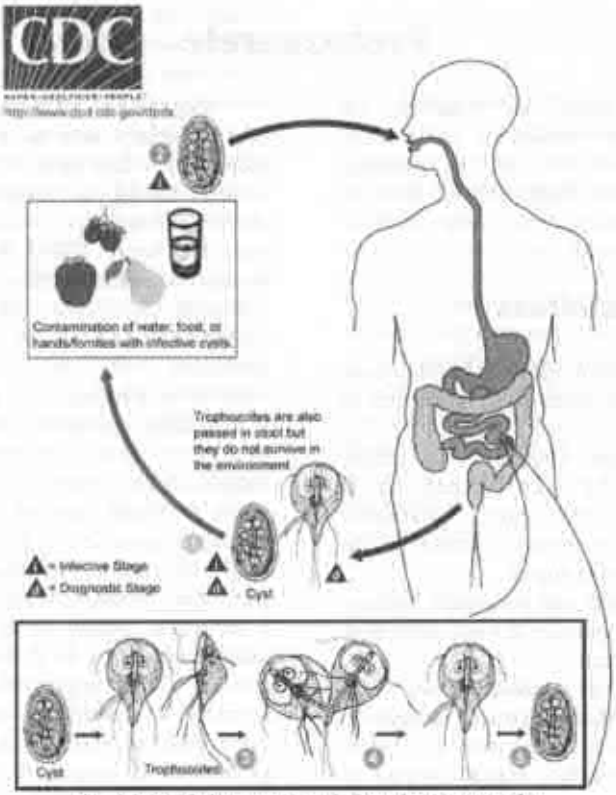



**fig. 16.** *Ciclul parazitar al Giardia intestinalis.*

**Manifestările clinice** includ o simptomatologie polimorfă cu perioadă de incubaţie, care durează în mediu 15 zile, după care infestaţii pot rămîne cu purtători asimptomatici, dar pot prezenta şi sindrom de malabsorbţie cu diaree şi retard ponderal sau pot dezvolta clinica unei gastroenterite acute.

Debutul acut al lambliazei se înregistrează mai frecvent la copiii mici şi în cazul infes-taţiilor cu număr mare de protozoare. Apare diaree cu 3-4 scaune în zi (7-10 zile), apoase, spumoase, de nuanţă gălbuie cu miros acriu. Se asociază anorexie, greţuri, mai rar vărsături, garguiment intestinal, flatulenţă dureroasă, colică abdominală, scădere ponderală.

Forma subacută sau cronică este comună copiilor mai mari care acuză un tablou clinic dominat de crampe abdominale localizate sub rebordul costal drept şi sindrom de malabsorbţie secundară (anorexie, scădere în pondere, meteorism, diaree cronică cu scaun păstos de culoare brun-surie şi miros fetid). Astfel, circa 20-50% din copiii cu giardiază dezvoltă intoleranţă temporară la lactate

Copiii cu giardiază mai pot prezenta halenă fetidă persistentă (respiraţie urît mirositoare, uneori cu miros de sulf), subfebrilitate, plîns, dureri de cap, labilitate emoţională, urticarii, dermatite alergice, mai rar – astm bronşic, bronşită astmatică.

**Diagnosticul**. ***Hemoleucograma*** arată anemie hipocromă de diferit grad, eozonifilie.

***Examenul coproparazitologic*** permite depistarea în masele fecale a trofozoiţilor şi chisturilor.

***Examenul coprologic*** poate pune în evidenţă acizi graşi şi saponine în cantităţi sporite.

***Sondajul duodenal*** poate depista formele vegetative ale parazitului.

***Metoda de imunofluorescenţă cu anticorpi monoclonali*** se consideră sensibilă prin recunoaşterea Ig A, Ig G, Ig M pentru *Giardia Lamblia*, ei fiind indicaţi şi în cazul

examenelor coproparazitologice repetate negative.

***Enterotestul*** reprezintă un test pentru diagnosticul neinvaziv al lambliazei, prin ingerarea unor capsule din gelatină şi fibre de nylon, care fixează paraziţii din duoden.

***Biopsia intestinală a jejunului*** pune în evidenţă hiperemie uşoară cu infiltrat limfoplasmocitar al laminei propria, uneori cu multe eozinofile şi scurtarea criptelor intestinale. Paraziţi în forma unei „inimioare cu doi ochi" sau virguliţe (viziune din profil) înzestrate cu ventuze şi numeroşi flageli mai uşor pot fi depistate în cazul frotiurilor amprentă sau la strivirea materialului colectat. Mai informative se consideră colectările duodenale (80-85%), după care urmează cele jejunale (10-15%) şi apoi colonice (1-2%).

**Tratamentul medicamentos** prevede administrarea derivaţilor imidazolici, care pot avea efect curativ în 80-95% cazuri. Se consideră eficientă quinacrina, dar din cauza reacţiilor adverse, care pot fi ireversibile, pentru vîrsta de copil acest preparat nu se acceptă.

**Albendazol (Helmizol)**
*Forma de livrare:*
– comprimate filmate de 200 mg N6, N40.
*Doza:*
- 1-2 ani: 10 mg/kgc/zi, 1-2 prize, 5 zile;
- >2 ani: 400 mg/zi, 1-2 prize, 5 zile.

**Metronidazol**
*Forma de livrare:*
– comprimate 250mg.
*Doza:*
- < 2 ani: 125mg, *per os*, în priză unică;
- 2-4 ani: 125mg, *per os*, de 2 ori/zi, 5-10 zile;
- 4-8 ani: 125mg, *per os*, de 3 ori/zi, 5-10 zile;
- 9 ani: 250mg, *per os*, 3 prize, 5-10 zile;
- *în caz de necesitate cura se repetă.*

**Tinidazol**
*Forma de livrare:*
– comprimate filmate 500mg.
*Doza:*
- 50mg/kgc, *per os*, priză unică.

**Ornidazol**
*Forma de livrare:*
– comprimate filmate 500mg;
– soluţie injectabilă în fiole cu 500mg/3ml.
*Doza:*
- < 35kg: 40mg/kgc/zi, *per os*, priză unică, 2 zile;
- >35kg: 1500 mg, *per os*, priză unică, 2 zile.

**Nimorazol**
*Forma de livrare:*
– comprimate 500 mg.
*Doza:*
- 15-20 mg/kgc/zi, per os, 2 prize, 5-7 zile.

**Nifuratel (Macmiror)**
*Forma de livrare:*
– comprimate 200 mg.
*Doza:*
- 10-15 mg/kgc/zi, *per os*, 2 prize, 7-10zile.

**Evoluţia, complicaţiile, pronosticul.** Infestaţia poate evolua prin însănătoşire sau prin varianta cronică cu malabsorbţie. Gradul de recidivare al aceste infestaţii este crescut. Maladia se poate complica cu gastrită de reflux, colecisittă, hepatită colestatică. Pronosticul maladiei este favorabil.

## Amebiaza

**Amebiaza** este o infestaţie provocată de protozoarul *Entamoeba hystolitica*, descoperit în 1875.

**Epidemiologie.** Amebiaza este a treia cauza de deces la nivel mondial după malarie şi schistozomiază. La nivel global, amebiaza afectează aproximativ 50 mln persoane anual, evoluînd cu cca 100.000 de decese. Aceasta reprezintă vîrful aisbergului, deoarece numai 10%-20% din persoanele infectate devin simptomatice. Incidenţa de amebiaza este mai mare în ţările în curs de dezvoltare (India, sudul şi vestul Africii, America de Sud, America Centrală).

***Sursa infestaţiei*** sunt persoanele bolnave sau purtătorii asimptomatici, dar este posibilă şi transmisia de la animale.

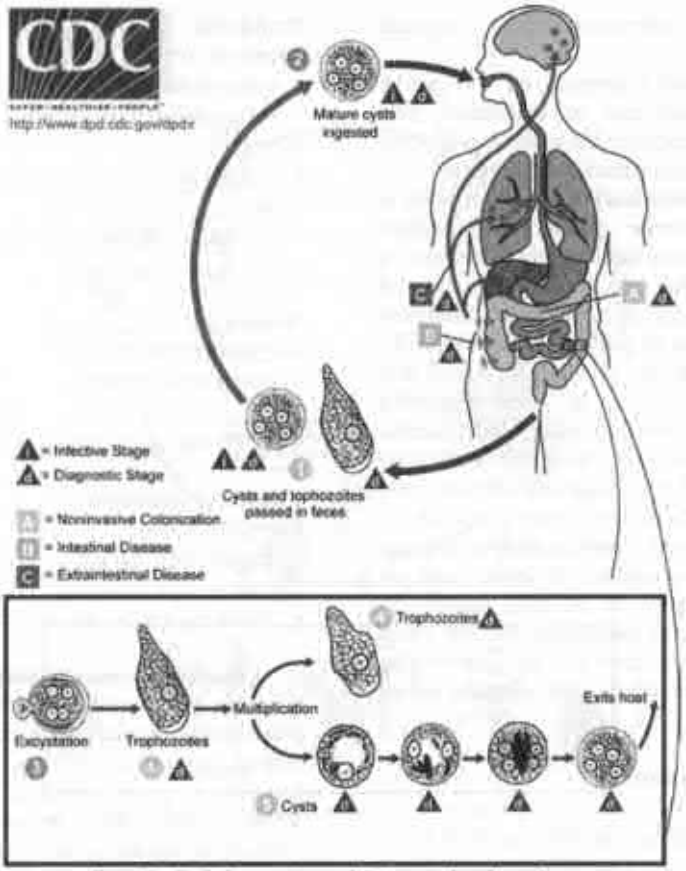



**fig. 17.** *Ciclul parazitar al Entamoebei hystolitica.*

**Ciclul parazitar.** *Entamoeba hystolitica* habitează intestinul sub două forme: *vegetativă mare (forma patogenă) şi vegetativă mică,* chisturi mature (conţin 4 amebe în forma mică) şi imature (conţin 2-3 amebe de formă mică). În cazul cînd în organism nimeresc chisturi de *Entamoeba hystolitica* din el se elibereză 4 amebe mici (forma mică), care vieţuiesc în lumenul intestinal, se alimentează cu bacterii neaducînd prejudicii organismului gazdă (vezi figura 17).

În cazul cînd formele mici nu găsesc condiţii optime pentru dezvoltare ajungînd în porţiunile inferioare ale colonului se închistează şi sunt eliminate cu excrementele în mediul extern, iar în cazul cînd condiţiile (suprarăcirea, subalimentaţia, supraîncălzirea, surmenarea, etc.) permit, forma mică trece în forma mare (vegetativă), *Entamoeba hystolitica* îşi măreşte dimensiunile şi începe a sintetiza fermenţi citolitici responsabili de liza celulară care-i permit invazia peretelui intestinal nimerind în circulaţia sangvină cu fluxul sangvin pot migra în ficat şi alte organe (creier, plămîn), unde fac ulceraţii şi abcese. În perioada de abolire a infestaţiei *Entamoeba hystolitica* se deplasează în lumenul colonului, trece în chist, care se elimină în mediul extern.

**Patogeneza.** Invadînd mucoasa colonului, în special a cecului, sigmei şi regiunei transver-se (segmente unde tranzitul intestinal este încetinit) sintetizează citochine provocînd ulcere amebiene, cu aspect „în buton de cămaşă", iar pe măsura multiplicării şi înaintării lor în peretele intestinal pot cauza perforaţie intestinală cu pătrunderea în peritoneu şi alte organe. Migrarea poate fi şi pe cale sangvină: transportate prin torentul de

sînge în ficat şi alte organe, cauzînd citoliză, infarctizări, fibroză, tromboze, microabcese unice sau multiple.

**Manifestările clinice** debutează asimptomatic, cu o perioadă de incubaţie de 2-4 săptămîni, deşi poate varia de la cîteva zile pînă la cîţiva ani, cu manifestări gastrointestinale şi extraintestinale.

***Colita amebiazică acută*** se caracterizează prin apariţia de dureri abdominale, meteorism, borborisme intestinale, scaun păstos, amestecat cu mucus şi sînge. Frecvenţa este de 2-3 scaune/zi, însă poate ajunge pînă la 10-20 scaune/zi timp de 4-6 săptămîni. Se asociază retard ponderal şi febră.

***Colita amebiazică fulminantă*** este o formă clinică rară, întîlnită în < 0,5% cazuri, în special la copii cu vîrste sub 2ani. Debutează acut, sever prin diaree cu sînge, dureri abdominale violente şi febră. Pacienţii pot dezvolta perforaţie intestinală, megacolon toxic. Rata mortalităţii poate depăşi 40%.

***Colita amebiazică cronică*** evoluează sub masca de BII, cu episoade recurente de diaree cu sînge, disconfort abdominal.

***Manifestările extraintestinale*** se caracterizează prin afectarea în special a ficatului sub formă de abces hepatic, care debutează prin febră cu frison, dureri abdominale, hepatomega-lie, creşterea în volum a abdomenului şi ascen-sionarea diafragmului, cu hipoventilaţie.

În cadrul amebiazei poate fi întîlnită afectarea pulmonilor şi dezvoltarea meningoencefalitei.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** relevă anemie hipocromă, leucocitoză moderată fără eozinofilie.

***Examenul coproparazitologic*** se bazează pe identificarea parazitului.

***Examenul endoscopic*** vizualizează mucoasa colonului palidă, cu desen vascular uşor şters, tapetată de ulcere situate pe excrescenţe inflamatorii bine delimitate una de alta. În zona afectată se determină ulcere cu diferite stadii evolutive, ulcerul incipient apare ca o excrescenţă ovoidă cu defect eroziv centrat, ulcerul afirmat habitează excrescenţe mai voluminoase sau erodîndu-le pe acestea apare ca unul crateriform cu margini festonate uşor sîngerînd la contact. În pliurile rectale se pot forma defecte ulceroase confluente acoperite de puroi şi fibrină.

***Examenul ecografic*** al organelor abdominale, scintigrafia hepatică, tomografia computerizată pot fi utile la depistarea abcesului hepatic.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu BII (colita ulceroasă şi boala Crohn), luînd în consideraţie că glucocorticosteroizii administraţi în aceste entităţi agravează evoluţia amebiazei.

**Tratamentul medicamentos** depinde de forma în care parazitul habitează intestinul.

***Prezenţa trofozoiţilor***

**Metronidazol**

*Forma de livrare:*

– comprimate 250mg.

*Doza:*

- 40mg/kgc/zi, *per os*, 10 zile.

**Tinidazol**

*Forma de livrare:*

– comprimate filmate 500mg.

*Doza:*

- 50mg/kgc/zi, *per os*, 5 zile.

**Ornidazol**

*Forma de livrare:*

– comprimate filmate 500mg;

– soluţie injectabilă în fiole cu 500mg/3ml.

*Doza:*

- 50mg/kgc/zi, *per os*, 5 zile.

În cazul intoleranţei faţă de metronidazol se indică:

**Eritromicina**

*Forma de livrare:*

– comprimate 500 mg.

*Doza:*

- 500mg, *per os*, 4 prize, 10 zile.

***Formele chistice***

**Paramomicina**

*Forma de livrare:*

– capsule 250 mg.

*Doza:*

- 50mg/kgc/zi, *per os*, 8 zile.

În cazul asocierii suprainfectării bacteriene se recomandă terapia antibacteriană.

**Evoluţia, complicaţiile, pronosticul**. Maladia evoluează mai grav la nou-născuţi, persoanele ce administrează tratament cu glucocorticosteroizi şi cu un aport alimentar redus. Evoluţia este cronică cu pusee ce durează de la cîteva zile pînă la cîteva luni. Complicaţiile posibile sunt deshidratarea acută, megacolonul toxic, perforaţia intestinală cu peritonită, abcesul hepatic cu ascensionare difragmatică cu fistulizări în peritoneu. Pronosticul este rezervat în formele grave şi pentru copii de vîrstă mică cu implicări extraintestinale, ce induc decesul. Rata mortalităţii în amebiază în funcţie de cauză este 1% în abcesul hepatic necomplicat; 50% colita fulminantă; 15-20% amebiaza pleuropulmonară; 40% pericardita amebiazică; 90% amebiaza cerebrală.

## Balantidiaza

**Balantidiaza** este o infestaţie provocată de protozoarul *Balantidium coli*.

**Epidemiologie.** Prevalenţa generală este estimată la 1%, frecvent raportat fiind în America Latină, Asia de Sud-Est şi Papua, Noua Guinee.

**Ciclul parazitar**. Agentul cauzal are corp oval acoperit de perişori scurţi, se înmulţeşte prin divizare transversală şi populează intestinul gros al omului, porcinele servindu-i drept rezervor natural. Infestaţia are loc prin forma vegetativă în cadrul nerespectării regulilor igienice, pătrunzînd în cavitatea bucală nimereşte în stomac apoi în intestinul subţire şi gros invadînd mucoasa cu ajutorul cililor şi provocînd ulceraţii ovale (vezi figura 18). Datorită condiţiilor favorabile create de microflora intestinală se înmulţesc şi se elimină în mediul extern cu masele fecale contaminînd solul, apoi nimerind în organismul porcinelor îşi continuă dezvoltarea.

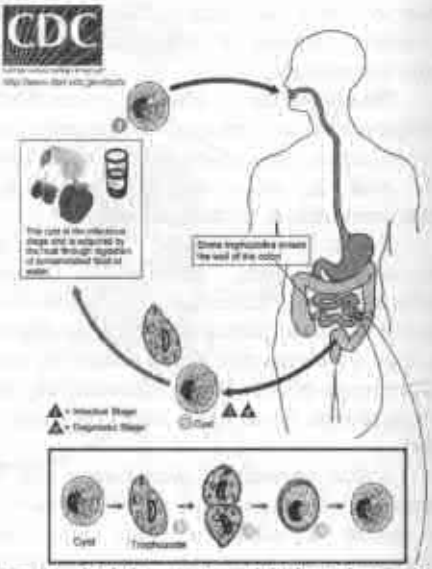



**fig. 18.** *Ciclul parazitar al Balantidium coli.*

**Patogeneza**. *Balantidium coli* favorizează formarea leziunilor mecanice ale peretelui intestinal, care în asocierea unei microflore patogene se pot supura.

**Manifestările clinice** debutează asimptomatic, iar în perioada de stare predomină diareea apoasă, cu mucus, sînge şi puroi, tenesme, dureri abdominale, retard ponderal, în asociere cu astenie, sindrom febril, greţuri, vărsături, deshidratare, cefalee.

**Diagnosticul** este fundamentat pe depistarea parazitului în materiile fecale sau în baza bioptatelor recoltate din regiunea ulceraţiilor peretelui intestinal.

**Tratamentul medicamentos** prevede administrarea metronidazolului.

**Metronidazol**

*Forma de livrare:*

– comprimate 250mg.

*Doza:*

- 25-50 mg/kgc/zi, 4 prize, 5 zile;
- doza zilnică maximă să nu depăşească 3 g/zi.

# Trematode

## Fascioloza hepatică

***Fascioloza hepatică*** este o maladie cauzată de *Fasciola hepatica*.

**Epidemiologie.** Fascioloza hepatică apare în regiunile temperate, prevalenţa bolii este deosebit de mare în Bolivia (65-92%), Ecuador (24-53%), Egipt (2-17%) şi Peru (10%). În Europa sunt cazuri în Franţa şi Marea Britanie prin consumul salatei Creson. Afectează în mod egal toate vîrstele, fără predilecţie de gen şi rasială.

**Etiologie.** *Fasciola hepatica* are un corp sub formă de frunză, cu o lungime de 20-30 mm şi lăţime de 8-12 mm (vezi figura 19). Porţiunea anterioară este reprezentată de o excrescenţă conică pe care este situată ventuza bucală, iar porţiunea posterioară este simetric îngustată. *Fasciola hepatica* are şi o vetuză mai mare amplasată mai inferior de prima. Ouăle de *Fasciola hepatica* sunt de culoare galbenă sau brună, de formă ovală întzestrate la un pol cu căpăcel.

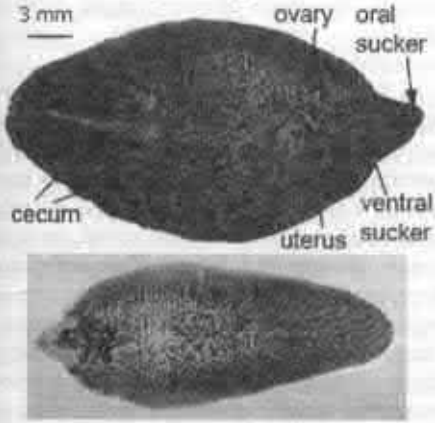



**fig. 19.** *Fasciola hepatica.*

***Sursa de infestaţie*** în fasciolozâ este apa cu larve sau vegetaţia de pe marginea apelor. Gazda principala a parazitului este oaia, dar pot fi şi alte animale: vitele cornute, calul, cîinele, iepurele, veveriţa etc., ce elimină ouăle parazitului.

***Mecanismul de infestare*** este fecal-oral (digestiv).

***Durata perioadei de incubaţie.*** Dezvoltarea parazitului pînă la stadiul de adult are loc în organismul gazdelor sale în aproximativ 3 luni.

**Ciclul parazitar.** Chisturie de *Fasciola hepatica* nimerite în intestinul gazdei definitive, sub acţiunea sucurilor digestive, parţial îşi dezolvă membrana externă (vezi figura 20). Larva din chist uşor perforează membrana şi pătrunde în lumenul intestinal, iniţiînd traseul de migrare: fie pe cale pasivă, adică hematogen prin vena portă, fie pe cale activă: perforează peretele intestinal, se îndreaptă spre capsula hepatică, o perforează şi prin parenchima hepatică se localizează în căile biiare intrahepatice apoi extrahepatice, unde peste 3-4luni femela depune într-o săptămînă cîteva milioane de ouă, care prin bilă se excretă în lumenul intesti-nal şi cu masele fecale în mediul extern. Pentru a-şi continua evoluţia ouăle necesită prezenţa mediului acvatic unde vor embriona în cîteva zile dacă găsesc condiţii prielnice. În urma embrionării apare larva care se numeşte *miracidium*, care părăseşte oul. Găseşte gazda intermediară (moluscul) pentru ca în organismul acesteia să se transforme în sporochist şi ulterior în redie. Migrează în hepatopancreasul melcului, unde se transformă în cercar, apoi iese din melc cu un apendice cu care se deplasează. Apoi, cercarul, cu ajutorul glandelor chistiogene care secretă un înveliş se transformă în larva închistată şi se depune pe vegetaţia aflată pe marginea apei.

**Patogeneza.** În perioada de invazie fasciolele tinere strabat ţesutul hepatic producînd leziuni de necroză şi microabcese. În perioada de localizare a parazitului în ductele biliare se produce descuamarea acestora, dilatarea lor chistică, depunerea de ţesut conjunctival şi atrofierea ţesutului hepatic dintre canale.

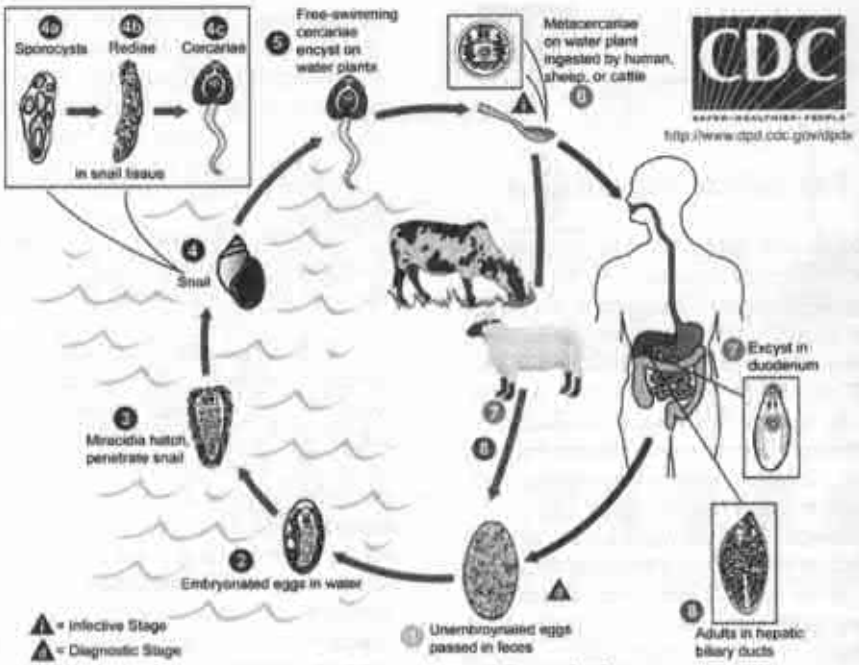



**fig. 20.** *Ciclul parazitar al Fasciolei hepatice.*

Aceste modificări determină apariţia cirozei. Prin calea hematogenă *Fasciola hepatica* migrează şi habitează alte organe: pulmoni, ochi, cavitatea peritoneală, ţesut muscular, subcutan, etc.

**Manifestările clinice** sunt în funcţie de intensitatea infecţiei, de stadiul bolii şi dezvoltarea complicaţiilor, în 50% cazuri decurge asimptomatic.

***Perioada de invazie*** debutează prin *triada clinică:*

- dureri acute în regiunea rebordului costal drept (65%);
- febră intermitentă (60%);
- hepatomegalie.

*Alte simptome sunt:*

- starea de rău general cu retard ponderal (35%);
- urticarie (20%);
- tuse, dispnee, durere în piept (15%);
- modificari ale tranzitului intestinal: anorexie, greaţă, vărsături, diaree.

Durerile pot fi surde, uneori pot fi şi insuportabile, difuze, fără localizare şi iradiere în spate. Febra poate atinge 38 – 39,5°C are caracter septic intermitent şi este însoţită de frison, transpiraţii profuze, se poate menţine 5-6 săptămîni după care se stabileşte la cifre subfebrile.

Manifestări suplimentare: mialgie, artralgii, fenomene alergice (prurit cutanat, urticarie, edemul Qwinke, accese astmatiforme).

***Perioada de migrare şi stabilizare biliară a larvelor*** este însoţită de dereglări de motilitate ale veziculei biliare, colecistită, colangită sau pot mima tabloul cinic al unei hepatite active. În această perioadă durerile recidivează, avînd caracter de colică, iradiază în regiunea scapulară dreaptă şi/sau omoplatul drept, sunt însoţite de senzaţia de greutate în regiunea hepatică, vomă, paliditate, frisoane, simptomatică cauzată de infecţia căilor biliare. Pătrunderea paraziţilor în coledoc favorizează obturarea acestuia, cu dezvoltarea clinicii de icter mecanic.

**Examenul fizic**: ficatul este dureros şi dur la palpare cu suprafaţă netedă, rar hepatomegalia este însoţită de splenomegalie.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** denotă anemie severă, leucocitoză, eozinofilie (95%), cu declin în infecţiile cronice; VSH accelerat.

***Examenul coproparazitologic*** poate diagnostica fascioloza la 3-4 luni după infestare, prin depistarea ouălor de *Fasciola hepatica*.

***Examenul radiologic al cutiei toracice*** pentru evaluarea infiltratelor pulmonare la pacienţii cu manifestări respiratorii.

***Examenul ecografic*** remarcă modificările hepatobiliare.

***Tomografia computerizată, rezonanţa magnetică nucleară*** pot elucida leziuni hepatobiliare multiple.

**Tratamentul medicamentos**

**Bithionol**

*Doza:*

- 30-50mg/kgc/zi, *per os*, în 2 prize, 10-15 zile.

**Evoluţia, complicaţiile, pronosticul.** Fascioloza are o evoluţie cronică. Prognosticul este dependent de gravitatea invaziei şi de prezenţa factorului bacterian. În cazul unui diagnostic precoce urmat de un tratament adecvat, prognsticul este favorabil. În cazuri contrare, persistenţa de durată a parazitului este cauza cirozei hepatice.

## Opistorhoza

**Opistorhoza** este o maladie cauzată de prezenţa în organismul uman a *Opisthorchis felineus* (distomul pisicii).

**Etiologie.** Este un trematod relativ mic, de formă lanceolată cu o lungime de 8-18mm şi lăţime de 1,2-2mm. Porţiunea anterioară este puţin îngustată, are două ventuze una dispusă în regiunea anterioară, alta în regiunea abdominală. Ouăle de *Opisthorchis felineus* sunt de formă ovalar asimetrică (amintesc seminţele de floarea-soarelui), de culoare gălbuie sau surie, acoperite de o membrană fină cu suprafaţă netedă.

***Sursa de infestaţie*** este omul, animalele domestice şi sălbatice infestate cu a *Opisthorchis felineus*.

***Mecanismul de infestare*** este fecal-oral.

***Calea de transmitere*** este utilizarea în alimentaţie a peştelui infestat. Face parte din biohelminţi, pentru dezvoltare necesitînd alternarea gazdei definitive şi intermediare. Drept gazdă definitivă poate fi omul, ciinile, pisica, porcul, vulpea, etc., gazda intermediară sunt moluştele.

**Ciclul parazitar.** După utilizarea gazdei definitive infestate, metacercariile prin papila duodenală migrează în ductul biliar comun, apoi în celelalte căi biliare unde după de 3-4 săptămîni depun ouă, ce se elimină cu secretul biliar şi pancreatic în duoden, apoi cu masele fecale sunt excretate în mediul extern fiind sursă de infestare pentru gazdele intermediare (vezi figura 21). Dezvoltarea larvelor începe încă în organismul gazdei definitive astfel încît ouăle eliminate conţin larve de *Opisthorchis felineus* – miracidul. Pentru evoluţie miracidul trebuie să nimerească în mediul acvatic, de unde nimereşte în organismul primei gazde intermediare – moluştele. În organismul moluscului miracidul iese din ou, perforează peretele intestinal stabilizîndu-se în ţesuturile moluscului în stadiu de redie. După 4-6luni în redii apar primele cercarii, care se elimină activ în apă, de unde transcutan se stabilesc în ţesuturile gazdei intermediară suplimentare – peştii. Ulterior, timp de 6săptămîni se dezvoltă metacercariile infestante, ce pătrund în organismul gazdei definitive la consumarea cărnii infestate de către gazda definitivă.

**Patogeneza.** Modificările precoce din opistorhoză se datorează influienţei toxicoalergice ale metaboliţilor eliberaţi în urma proceselor de dezvoltare şi migrare a larvelor. În acest stadiu pot apărea manifestări pulmonare de tip astmatiform sau sub forma infiltratelor eozinofilice migratoare. În stadiul timpuriu epiteliul ducturilor biliare este edemeţiat, cu schimbări de proliferare şi descuamare, metaplazia celulelor în colbă şi a structurilor paracelulare sunt cauza hipersecreţiei de mucus. În stadiul cronic al maladiei este determinată colangita proliferativă şi afectarea ducturior pancreatice.

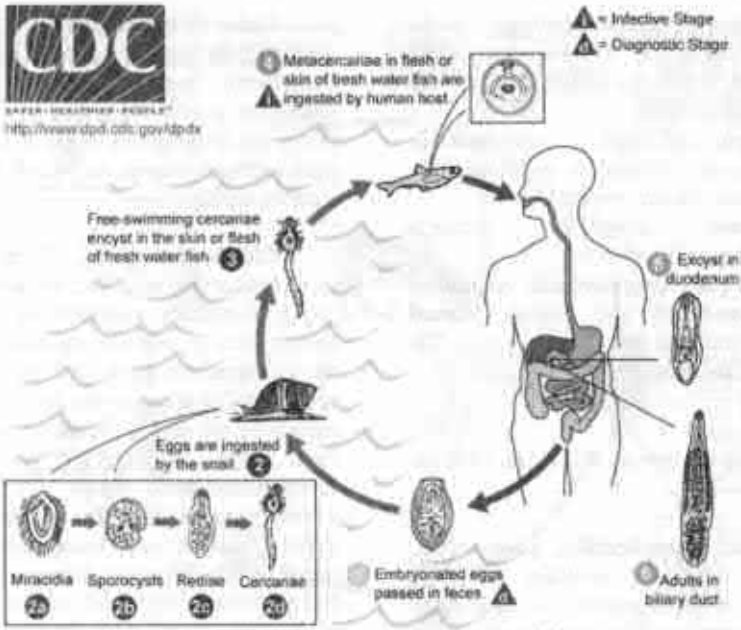



**fig. 21.** *Ciclul parazitar al Opisthorchis felineus.*

În patogenia colangioectaziilor difuze şi a canaliculoectaziilor de retenţie din pancreas contribuie procesele hiperplastice şi inflamatorii sclerotice de la nivelul papilei duodenale şi pancreatice. Rolul opistorhozei este important şi în cancerogeneză, relatîndu-se corelaţia dintre opistorhoză şi neoplasmele regiunii hepatobiliare, în special a colangiocarcinomei, a neoplasmelor pancreatice şi a căilor biliare.

**Manifestările clinice** sunt plimorfe, de la forme asimptomatice pînă la reacţii alergice generalizate. Debutul este acut, în plină sănătate cu dureri în hipocondrul drept, în asociere cu febră şi frisoane. Frisonul poate fi remitent, permanent sau cu caracter neregulat, durînd de la 1 săptămînă pînă la 3 săptămîni, cu picul ascensional pînă la 39°C. Forma frustă a maladiei se limitează la subfebrilitate şi eozinofilie periferică neînsemnată.

**Diagnosticul.** ***Hemoleucograma*** remarcă leucocitoză, eozinofilie şi VSH accelerat.

***Examenul coproparazitologic şi evaluarea sucului duodenal*** determină prezenţa ouălor de *Opisthorchis felineus* şi pot fi pozitive de la a 4-a săptămînă de infectare.

***Examenul ecografic, colangiocistografia, tomografia computerizată*** pun în evidenţă leziunile hepatobiliare şi pancreatice.

**Diagnostic diferenţial.** Semnele clinice ce ar diferenţia opistorhoza de hepatita virală sunt debutul acut al maladiei fără perioadă de prodrom, frisonul relativ prelungit, icter slab pronunţat, durerile în hipocondrul drept şi reacţia leucemoid-eozinofilică.

**Tratamentul medicamentos** specific se face cu praziquantelul. Un antihelmint de spectru larg, ce majorează permeabilitatea cuticulei parazitare faţă de ionii de Ca, favorizînd o contracţie spastică cu pareza muculaturii parazitului.

**Praziquantelul**

*Forma de livrare:*

– comprimate 600 mg

*Doza:*

- 20mg/kgc/zi, *per os*, 2-3 prize, 1 zi.

*Contraindicaţii:*

– copiii cu vîrsta de pînă la 2 ani.

În stadiul acut se recomandă tratamentul simptomatic, prin terapia de dezintoxicare şi antihistaminică, administrarea antipireticilor.

**Evoluția, complicațiile, pronosticul.** Evoluția opistorhozei în majoritatea cazurilor este relativ benignă, cu prognostic relativ favorabil, luînd în considerație potențialul cancerogen și colelitiazic al acestei parazitoze. Complicațiile posibile: colelitiaza, abcesul hepatic, colangita, colecistita.

## Clonorhoza

**Clonorhoza** este o maladie cauzată de prezența în organismul uman a *Clonochis sinesis*.

**Epidemiologie.** Particularitățile epidemiologice ale clonorhozei sunt identice cu cele ale opistorhozei.

**Etiologie.** Corpul *Clonochis sinesis* este ceva mai lung în compratie cu distomul pisicii, avînd în lungime 13-20mm și în lățime 3-4mm, iar regiunea anterioară este ceva mai ascuțită. Diferențe există doar în morfologia aparatului germinativ al acestor 2 trematode în rest sunt similare, frecvent fiind confundate. Diferen-țierea dintre paraziți poate fi făcută mai lesne după examinarea ouălor. Ouăle de *Clonochis sinesis* au aspect piriform cu asimetricitate slab pronunțată. Membrana externă are suprafață rugoasă și este mai groasă. Spre deosebire de distomul pisicii căpăcelul de la un pol al oului este vizualizat mai net, iar excrescența conică mai slab. Dacă o femelă de *Opisthorchis felineus* poate elimina în 24ore în jur de 900 ouă, atunci o femelă de *Clonochis sinesis* este mai productivă eliminînd în zi de la 1200 pînă la 2400 ouă.

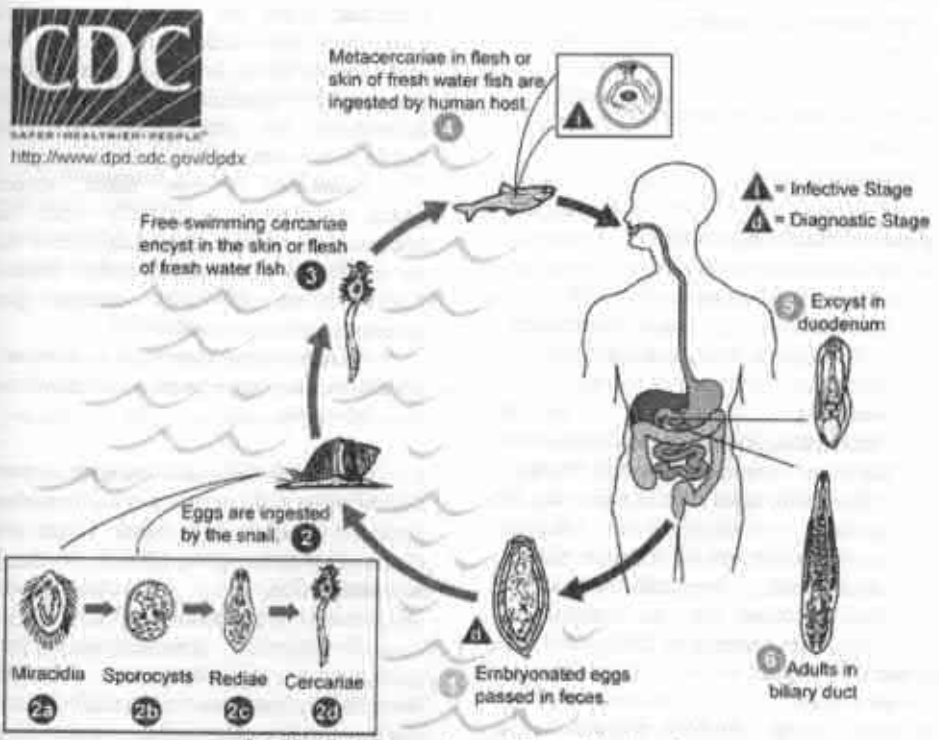



**fig. 22.** *Ciclul parazitar al Clonochis sinesis.*

**NB!** *Ciclul parazitar (vezi figura 22), patogeneza, manifestările clinice, diagnosticul, tratamentul medicamentos, evoluția, complicațiile, pronosticul* sunt similare opistorhozei.

# INTOXICAŢIILE ACUTE ŞI CRONICE

***Intoxicaţiile acute*** sunt stări patologice, determinate de pătrunderea accidentală sau voluntară, a unor substanţe toxice.

Incidenţa intoxicaţiilor sunt în corelaţie cu nivelul de dezvoltare economică a ţării, nivelul general de educaţie a societăţii şi în special, de nivelul educaţional sanitar. În ţările dezvoltate, intoxicaţiile, de rînd cu traumatismul constituie principala cauză de urgenţă medicală şi mortalitate, în grupul de copii de 1-4 ani. Intoxicaţiile pot fi departajate după mai multe categorii:

- **după modul de producere:**
  - accidentale (90%);
  - voluntare (10%).
- **după calea de pătrundere:**
  - digestivă (80%);
  - percutană (6-7%);
  - inhalator şi ocular (5-6% fiecare).
- **după substanţa ingerată:**
  - *medicamentoasă* (50%);
  - *nemedicamentoasă:*
    - substanţe de uz casnic (detergenţi, sodă caustică, hipoclorit de sodiu 35-40%);
    - substanţe de uz agricol (insectofungicide) de uz industrial (solvenţi organici, alcool metilic, etilenglicol, acizi şi baze corozive), de toxice vegetale (ciuperci necomestibile, toxine ale unor plante), alcool etilic, monoxid de carbon, veninul unor insecte, şerpi sau vieţuitoare marine (10-15%).

**Factorii favorizanţi**

- ***Vîrsta şi sexul***
  - *copii < 4 ani* – 80-85%, preponderant la băieţi, cu incidenţa maximă între 1,5-3 ani, *„copil cercetaş"*, utilizare involuntară;
  - *la pubertate* – preponderenţă uşoară a genului feminine, utilizare voluntară.
- ***Factorii de „loc" şi „timp".***
  - la domiciliu, fiind depozitate inadecvat, în special în vacanţe şi în zilele de sărbătoare, cînd copilul este mai puţin supravegheat de adulţi.
- ***Nivelul cultural şi educaţional scăzut al familiei.***

**Diagnosticul este fundamentat pe evaluarea** anamnezei, examenului clinic obiectiv, examinări toxicologice şi investigaţii complementare.

***Anamneza*** trebuie să precizeze: tipul toxicului, calea de pătrundere, cantitatea, momentul intoxicaţiei şi debutul clinic (caracteristic *debut brutal, în plină sănătate*), tratamentul administrat, particularităţile individuale ale intoxicatului (de vîrstă, patologii asociate).

***Examenul obiectiv***, iniţial, apreciază gradul de afectare a funcţiilor vitale (căile respiratorii, ventilaţia, circulaţia), ulterior starea de conştienţă, profunzimea comei eventuale. Examenul obiectiv este esenţial pentru aprecierea *toxisindroamelor.*

*Toxisindromul* constituie o asociere de manifestări sugestive pentru un anumit toxic (vezi tabelul 1).

***Examinările toxicologice*** permit identificarea şi dozarea toxicului în produsele biologice recoltate de la bolnav (sînge, urină, conţinut gastric) prin tehnici biochimice, cromatografice, imunoenzimatice, radioimunologice, spectrografice.

*Investigaţiile complementare* permit evidenţierea şi aprecierea severităţii dereglărilor homeostazici (echilibrul acido-bazic, hidro-electrolitic, metabolismul glucidic, gaze sanguine etc.) şi identificarea perturbărilor funcţionale ale organelor vitale (insuficienţă hepatică, renală, tulburări cardiace, tulburări hematologice).

**Tabelul 1.**

*Particularităţile principalelor toxisindroame.*

| *Toxisindromul* | Etiologia | Consecinţele |
|---|---|---|
| ***Colinergic – muscarinic*** | – organofosforice<br>– pilocarpină<br>– Clitocybes<br>– Inocybes | – hipersecreţie bronşică, bronhospasm<br>– hipersalivaţie, lăcrimare, mioză<br>– bradicardie, hipotensiune<br>– vărsături, relaxare sfincteriană, colici |
| ***Colinergic – nicotinic*** | – nicotină<br>– anticolinesterazice | – fasciculaţii musculare<br>– paralizii de musculatură striată<br>– tahicardie, hipertensiune |
| ***Anticolinergic*** | – alcaloizi din Belladona<br>– antidepresive triciclice<br>– antihistaminice anticolinergice<br>– Amanita muscaria<br>– Amanita pantherina | – tahicardie, sete<br>– tegumente şi mucoase hiperemice şi uscate<br>– midriază<br>– delir, halucinaţii<br>– insuficienţă respiratorie<br>– retenţie de urină |
| ***Opioid*** | – morfina<br>– codeina<br>– pentazocina<br>– heroina | – depresie nervos-centrală<br>– hipoventilaţie<br>– hipotensiune arterială, bradicardie<br>– mioză |
| ***Simpaticomimetic*** | – amfetamine<br>– cofeina<br>– teofilina<br>– cocaina | – agitaţie, tremurături, convulsii<br>– hiperreflexie<br>– halucinaţii<br>– tahicardie, hipertensiune<br>– diaforeză |

**Tratamentul** intoxicaţiilor are următoarele obiective:

- *susţinerea funcţiilor vitale;*
- *decontaminarea externă şi internă;*
- *eliminarea toxicelor pătrunse în organism;*
- *neutralizarea toxicelor prin antidoturi;*
- *reechilibrarea homeostaziei organismului;*
- *prevenirea infecţiilor asociate.*

**Susţinerea funcţiilor vitale** prevede tratamentul dereglărilor funcţiilor vitale: insuficienţa respiratorie, cardiacă, stopul cardiac, insuficienţa hepatică şi renală, convulsiile şi coma, perturbările metabolice şi sindroamele hematologice.

**Decontaminarea externă vizează** *toxicele de contact*, se îndepărtează hainele şi se spală abundent cu apă, minimum 10 minute. Substanţele acide şi alcaline nu se decontaminează prin neutralizare. La afectarea mucoasei conjunctivale se fac spălături oculare cu ser fiziologic timp de 15-20 de minute.

În cazul toxicelor injectate sau pătrunse prin înţepături şi muşcături se aplică un garou deasupra locului de pătrundere, fără a suprima circulaţia arterială (puls arterial perceptibil subiacent!) şi se aplică local pungă cu gheaţă.

**Decontaminarea internă** sau decontaminarea gastrointestinală se realizează prin *emeză, spălătură gastrică, administrare de enterosorbenţi.*

***Spălătura gastrică*** este obligatorie în primele 6 ore de la intoxicaţie, dar se face şi după 8-12 ore în cazul toxicelor cu evacuare gastrică lentă (antidepresive triciclice) şi uneori se repetă în primele 12-48 ore (toxice cu resecretare în stomac: arseniu, imipramină). În caz de toxice aderente la mucoasa gastrică (metale grele, imipramina, metaldehida), spălătura gastrică se recomandă şi după vărsătură.

*Tehnica spălăturii gastrice* presupune plasarea bolnavului în decubit lateral stîng, astfel încît pilorul să fie uşor ascensionat. Se foloseşte o sondă de calibru mare, Faucher nr. 8 (copii < 2 ani) şi nr. 12 (copii > 2 ani), ce se introduce pînă în stomac. Primele cantităţi de conţinut gastric aspirat se

păstrează pentru examinări toxicologice. Se foloseşte ser fiziologic sau apă fiartă răcită, iar cantitatea necesară corespunde cu volum aproximativ egal cu cel al unei mese pentru vîrsta copilului. Introducerea şi evacuarea lichidului se repetă pînă la obţinerea unui lichid clar cu grija de a aprecia în mod riguros bilanţul lichidelor administrate şi evacuate.

***Administrarea enterosorbenţilor*** prevede decontaminarea medicamentoasă a tractului gastrointestinal de către toxine, fiind recomandat preparatul de ultimă generaţie – *Enterosgelul* (vezi tabelul 2).

**ENTEROSGEL** este un adsorbant intetinal şi detoxifiant selectiv pe bază de siliciu organic. După administrare crează o peliculă de gel (structură similară cu cea a mucoasei gastrice) pe tot tractul gastroitestinal (stomac, intestinul subţire şi intestinul gros), peliculă cu rol de protecţie şi de adsorbţie a toxinelor cu masa moleculară medie (100-1000 unitaţi atomice de masă sau g/mol).

*Forma de livrare:*

– tuburi cu pastă 225g.

*Doza:*

< 1 an: 5g/zi;

1 an – 7 ani: 15g/zi, *per os*, în 3 prize;

7 – 12 ani: 30g/zi, *per os*, în 3 prize;

>12 ani: 45g/zi, *per os*, în 3 prize.

*Durata tratamentului:*

– minimum 10-14 zile.

***Notă!*** Însă, doza şi perioada de administrare a ***Enterosgelului*** se poate dubla sau tripla.

**Tabelul 2.**

*Caracteristica comparativă a enterosorbenţilor de generaţie nouă*

| Preparatul | Selectivitatea de adsorbţie | Acţiunea asupra mucoasei TGI | Volumul de adsorbţie | Suprafaţa de adsorbţie | Durata de administrare |
|---|---|---|---|---|---|
| **ENTEROSGEL** – hidrogel metilxentilic | **selectivitate înaltă** | **acţiune citoprotectivă regenerantă** | 4,5-5,0 selectivitate în adsorbţie 70-1000un., adezia florei patogene | **150 mp/g** | 6 luni |
| **Smecta** – smectit | neselectivă | protejează mucoasa gastrică | 3,6 adsoarbe virusi, flora bacteriană patogenă | 100 mp/g | 10-15 zile |
| **Filtrum-STI** - lignuma hidrolizata | selectvitate medie | nu are acţiune distructivă asupra mucoasei gastrice | 3,5 | 100 mp/g | 10-15 zile |
| **Lactofiltrum**-65% lignina hidrolizata + 6% lactuloză | selectvitate medie | nu are acţiune distructivă asupra mucoasei gastrice | 3,5 | 100mp/g | 10-15 zile |
| **Cărbune activat** (carbolen) | neselectivă | Afectează mucoasa TGI peste 5-7 zile | 1,8-2,0 | 1,5mp/g | 7-10 zile |
| **Polifepan** –lignina | neselectivă | afectează mucoasa TGI peste 5-7 zile | 2,0-2,2 | 20mp/g | 3-7 zile |

***Administrarea de antidot*** este esențială, însă antidoturi specifice există numai pentru circa 2% dintre toxice, dar și administrarea acestora nu exclude celelalte principii terapeutice (vezi tabelul 3).

**Tabelul 3.**
*Antidoturile specifice.*

| Toxic | Antidot specific |
|---|---|
| anticolinergice | fizostigminã ( acționează asupra antidepresivelor triciclice) |
| anticolinesterazice | atropinã |
| insecticide organofosforice | pralidoximã (Toxogonin) |
| acid hidrofluoric | gluconat de Ca |
| arsenic | dimercaptopropanol |
| benzodiazepine | flumazenil |
| β-blocante | glucagon, izoprenalinã |
| cianuri | nitrit de amil și Na tiosulfat de Na |
| dicumarinice | vitamina K plasma proaspătă congelată |
| etilenglicol | etanol i.v. |
| Fe | deferoxaminã |
| izoniazidă | vitamina $B_6$ |
| heparinã | protaminã |
| metanol etilenglicol | etanol |
| methemoglobinizante | albastru de metilen vit.C |
| opiacee | naloxon |
| Pb | dimercaptopropanol |
| warfarinã | vit.K |

# Intoxicaţia cu paracetamol

Paracetamolul (acetaminofen) este unul din cele mai utilizate antipiretice şi antalgice în pediatrie, fiind în compoziţia a peste 100 de produse farmaceutice disponibile fără reţetă medicală.

În Marea Britanie, toxicitatea acetaminofenului este cauza cea mai comună de insuficienţă hepatică ce necesită transplant hepatic, iar în Statele Unite incidenţa este superioară incidenţei hepatitei virale, fiind cea mai frecventă cauză de insuficienţă hepatică acută şi este a doua cauză de insuficienţă hepatică ce necesită transplant. 45% din intoxicaţii afectează copii cu vîrsta de pînă la 5 ani şi 46% copii pînă la 18 ani [Québec, 2007].

În 2009, FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) recomandă ca pe prospectul medicamentelor ce conţin în compoziţia sa paracetamol, să fie indicate riscurile de hepatotoxicitate, iar din 2011 a cerut producătorilor de medicamente să limiteze doza maximă per comprimat pînă la 325mg. FDA consideră că o astfel de limitare va reduce riscul de hepatotoxicitate, insuficienţa hepatică şi moartea prin supradozaj.

În prezent, doza maximă zilnică recomandată este de 90 mg/kg la copii şi 4 g la adulţi.

**Date farmacologice**

Paracetamolul are o biodisponibilitate bună după administrarea orală, astfel calea parenterală este extrem de rar folosită. Efectul analgezic este obţinut prin blocarea formării de prostaglandine E2 în sistemul nervos central şi periferic, prin inhibarea indirectă a acţiunii ciclooxigenazei de către paracetamol, iar efectul antipiretic prin acţiunea la nivelul centrului termoreglării din hipotalamus.

*Farmacocinetică.* Se absoarbe rapid şi concentraţia plasmatică maximă apare la 40-60 de minute după ingestie, iar absorbţia maximă este la 4 ore. Timpul de înjumătăţire este de 1-3 ore, dar creşte pînă la 5 ore la nou-născuţi şi la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Difuzează în toate ţesuturile, trecînd inclusiv de bariera hematoencefalică.

*Metabolism şi eliminare.* Paracetamolul 80-90% este metabolizat în ficat prin conjugare, rezultînd glucurono- (cea mai mare parte) şi sulfoconjugaţi, excretaţi apoi în urină, iar 2-4% se elimină cu urina, sub formă neschimbată şi doar o mică fracţiune ia calea citocromului P450 din mitocondriile hepatice, fiind sursa unui metabolit foarte toxic, care este rapid inactivat prin conjugare cu glutation. Acest metabolit este apoi conjugat a doua oară cu cisteină şi acid mercapturic şi eliminat renal. În ficat paracetamolul mai suferă şi conjugare cu cisteină şi deacetilare (rezultînd para-aminofenol). Astfel activarea în prezenţa citocromului P450 conduce la hepatotoxicitate.

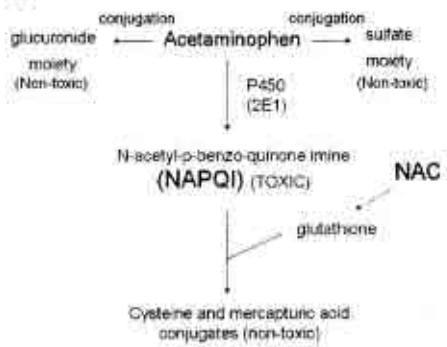



**fig. 1.** *Metabolismul paracetamolului. Mecanismul celular al toxicităţii*

Riscul de toxicitate hepatică manifestă este în corelaţie cu concentraţia plasmatică a paracetamolului. Pragul de alertă fiind o concentraţie de 150 de µg/ml la 4 ore, iar afectarea ireversibilă a ficatului apare în cazul unei concentraţii de 200 µg/ml la 4 ore. Doza terapeutică nu provoacă leziuni hepatice, însă o supradoză poate induce necroză hepatică centrolobulară. Vîrsta, dieta, patologii ale ficatului, precum şi condiţiile medicale (malnutriţia, repaus alimentar prelungit, gastroenterita) afectează rezervele de

glutation din organism. Etanolul şi medicamentele (izoniazida, rifampicina, fenitoina, fenobarbital, barbiturice, carbamazepină, trimetoprim-sulfametoxazol şi zidovudină) induc enzima CYP2E1 (parte a sistemului de CYP450). Activarea sistemului citocromului creşte producţia de NAPQI şi, prin urmare, poate creşte riscul de lezare hepatocelulară la pacienţii care administrează aceste medicamente.

**Manifestările clinice** sunt variabile, în funcţie de faza de toxicitate. Deoarece tratamentul antidot este cel mai eficient cînd este iniţiat în decurs de 8 ore după ingestie, este important evaluarea unei anamneze minuţioase, referitor la timpul parcurs de la ingerare şi cantitatea, dar şi despre tratamentul concomitent cu alte medicamente anticolinergice sau opiacee.

***Faza 1 (0-24 h).*** Pacienţii pot fi asimptomatici sau acuză stare de rău general, anorexie, greaţă şi/sau vărsături. Examenul fizic poate dezvălui paloare şi diaforeză (transpiraţie abundentă). Luînd în consideraţie că semnele clinice sunt nespecifice, pacientul poate continua tratamentul cu paracetamol.

***Faza 2 (24-72 h).*** Pacienţii manifestă dureri abdominale în hipocondrul drept, anorexie, greaţă, vărsături, pot fi prezente tahicardie şi hipotensiune arterială, oligurie. Există o creştere continuă a nivelului transaminazelor serice.

***Faza 3 (72-120 h).*** Pacienţii pot avea greaţă continuă şi vărsături, dureri abdominale. Necroza şi disfuncţia hepatică sunt asociate cu icter, coagulopatie, hipoglicemie, hemoragie şi encefalopatie hepatică (cu manifestări neuropsihice care încep cu dereglări de memorie, concentrare, personalitate, somnolenţă, confuzie, dezorientare). Aproape 4% din pacienţii evoluează spre insuficienţă hepatică fulminantă, iar insuficienţă renală acută apare la 25% dintre pacienţii cu hepatotoxicitate severă şi peste 50% cazuri din cei cu insuficienţă hepatică.

***Etapa 4 (4zile-3 săptămîni)*** poate dura timp de 21 de zile, iar restabilirea histologică pînă la 3 luni. Pacientii care supravieţuiesc perioada critică a fazei 3 au rezoluţie completă a simptomelor.

Insuficienţa renală apare în cazuri de supradoze la 2-3 zile de la ingestie şi poate însoţi sau poate fi independentă de insuficienţa hepatică.

**Diagnosticul**

***Determinarea concentraţiei de paracetamol.***

***Testele biochimice.*** Transaminazele (AST şi ALT) încep să crească la aproximativ 24 de ore postingestie şi ating maximul la 72 de ore, doar în supradozaj sever încep să crească de la 12 ore de la ingestie. Afectarea hepatică toxică importantă este indicată de nivelul peste 1000 UI/L. O progresie rapidă a valorilor transaminazelor peste 3000 UI/L reflectă agravarea hepatotoxicităţii.

*Testele biochimice* – ureea, creatinina, calciu, magneziu şi glucoza, sunt repetate cel puţin o dată la 12 de ore pînă cînd nivelul seric al toxicului a diminuat şi dereglările acido-bazice au fost corijate. În caz de hemodializă testele sunt repetate şi mai frecvent. Nivelurile de electroliţi (kaliu, natriu) trebuie apreciate la fiecare 2-4 ore pînă la corijarea dereglărilor hidroelectrolitice. Timpul de protrombină şi timpul de tromboplastină parţial activată

***Hemoleucograma*** poate evidenţia anemie, VSH accelerat.

***Analiza sumarul de urină*** poate aprecia hematurie şi proteinurie în necroză tubulara acută, care de obicei apare concomitent cu insuficienţa hepatică.

***Determinarea gazelor sangvine*** în sangele arterial, deoarece un pH sub 7,30 care nu este corijat la administrarea de fluide indică o evoluţie severă, iar un pH scăzut sub normal asociat cu creatinina peste 3,4mg/dl, timpul de protrombină de peste 100 secunde şi un LDH de peste 3,5 mmol/l sunt factori de prognostic nefavorabil.

***Examenul ecografic al cavităţii abdominale şi al rinichilor*** pentru a evalua structura ficatului şi rinichilor.

***Examenul endoscopic*** evidenţiază eroziunea sau ulceraţiile mucoasei esofagiene, gastrice.

***Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară*** se realizează

în complicaţii cerebrale (edemul cerebral), la pacienţii cu status mental alterat.

***Examenul histologic hepatic*** remarcă necroză hepatică centrolobulară.

**Diagnosticul diferenţial** se poate face cu necroza tubulară acută, gastroenterita, hepatita virală, hepatita indusa de etanol, alte expuneri hepatotoxice, pancreatita, ulcer gastroduodenal.

**Tratamentul medicamentos** în intoxicaţia cu paracetamol este iniţiat în funcţie de patologia de bază şi preparatele medicamentoase administrate concomitent.

Decontaminarea gastrică, în funcţie de timpul parcurs de la ingerare poate fi efectuată prin 2 metode: prin lavajul gastric şi medicamentos.

*Lavajul gastric* se face dacă pacientul s-a adresat la 1 oră după ingestie şi are ca scop reducerea absorbţiei paracetamolului.

***Metoda medicamentoasă*** constă în administrarea de **Enterosgel**, enterosorbentul de elecţie, cu acţiune selectivă.

N-acetil cisteina este un precursor al glutationului, fiind antidotul de alegere pentru a preveni şi a trata hepatotoxicitatea indusă de paracetamol. *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a aprobat 2 căi de administrare (*per os* şi intravenos), în funcţie de timpul parcurs de la ingerare. N-acetil cisteina se administrează timp de 20-72 de ore, însă, pentru un efect hepatoprotector maxim (100%), antidotul ar trebui administrat în termen de 8-10 ore de la ingestia paracetamolului şi se consideră eficientă dacă este administrată cel tîrziu la 48 de ore de la ingestie.

**N-acetil cisteina**

*Forma de livrare:*

- suspensie orală 20% (200 mg / ml);
- fiole de 2 ml cu soluţie injectabilă 2 %.

Suspensia orală ar trebui să fie diluată pînă la soluţia de 5% (50 mg/ml) cu suc de fructe sau băuturi carbogazoase. Dacă pacientul vomită în termen de 60 de minute de la administrare, doza se repetă.

*Reacţiile adverse:* reacţii anafilactice, manifestate de obicei prin erupţie tegumentară, wheezing şi hipotensiune arterială sunt mai frecvente la administrarea intravenoasă, cu incidenţa de 5-25% din pacienţi.

Corijarea dereglărilor metabolice favorizează eliminarea şi excreţia toxicului (vezi „Deshidratarea şi dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic").

**Complicaţiile** intoxicaţiei cu paracetamol sunt insuficienţa hepatică (4%, dintre care 50% necesită transplant hepatic), insuficienţa renală.

**Pronosticul** depinde de mai mulţi factori: cantitatea de paracetamol ingerată, timpul parcurs de la ingestie şi pînă la iniţierea tratamentului antidot, prezenţa patologiilor concomitente. Acidemia este un indicator de elecţie în aprecierea necesităţii transplantului hepatic. Un studiu a raportat, că un pH sub 7,30 induce decesul la 95% din pacienţii netransplantaţi. Alţi parametri de prognostic nefavorabil sunt insuficienţa renală, encefalopatia hepatică şi un nivel crescut de acid lactic în sînge.

Rata mortalităţii în intoxicatiile acute avansează după 48 de ore de la ingestie şi este maximă în ziua 4, apoi descreşte progresiv, cu o incidenţă generală mai mică de 2%.

*Indicatorii* pentru un prognostic nefavorabil sunt:

- menţinerea pH sub 7,3, după corijarea lichidiană;
- nivelul creatininei mai mare de 3,3 mg/dl;
- timpul de protrombină (PT), mai mare de 1,8 de control de timp sau PT mai mare de 100 de secunde sau normalizat internaţional (INR), mai mare de 6,5)
- encefalopatie gradul III

*Alţi indicatori alternativi timpurii* includ:

- nivelul seric de fosfat, reprezentînd indirect echilibru între dezvoltarea de insuficienţă renală şi regenerare hepatică. Concentraţiile serice mai mari de 1,2 mmol/L, la 48-96 ore după supradozaj au fost sensibile şi specifice pentru creşterea mortalităţii;
- lactatul seric, nivelurile mai mari de 3,5 mmol/L înainte de corijarea lichidiană sau mai mare de 3 mmol/L după rehidratare s-a dovedit a fi un indicator sensibil şi specific de supravieţuire.

# Intoxicaţia cu salicilaţi

Aspirina administrată ca agent antiinflamator şi antipiretic constituie reprezentatul major al salicilaţilor. Gradul de toxicitate este mai sever la copiii, decît la dulţi, şi la pacienţii cu o morbiditate coexistentă sau intoxicaţie cronică. Dezechilibrele acido-bazice variază cu vîrsta şi severitatea intoxicaţiei, pentru copii fiind caracteristică acidoză metabolică. Incidenţa intoxicaţiei cu salicilaţi este în descreştere, din contul avansării intoxicaţiei cu paracetamol, prin utilizarea Ibuprofenului în tratamentul ambulator. Incidenţa generală de morbiditate în intoxicaţia acută este de 16%, iar a mortalităţii de 1%, iar în intoxicaţia cronică este de 30% şi respectiv 25%.

**Fiziopatogeneza**

După ingestie, acidul acetilsalicilic este rapid convertit la acid salicilic (fracţiunea activă), care este rapid absorbit în stomac şi intestinul subţire. La doze terapeutice, acidul salicilic este metabolizat de ficat şi eliminat în 2-3 ore. Salicilaţii, direct sau indirect, afectează majoritatea sistemelor de organe, prin decuplarea de fosforilare oxidativă, inhibă enzimele ciclului Krebs şi sinteza de aminoacizi.

***Dereglările acido-bazice.*** Efectele toxice ale salicilaţilor sunt complexe. Centrul respirator este stimulat în mod direct, cauzînd o alcaloză respiratorie primară. La fel, inhibă ciclul acidului citric şi favorizează decuplarea de fosforilare oxidativa, inducînd insuficienţa renală, care determină acumularea de acid fosforic şi acizi sulfuric. Metabolismul dereglat aş acizilor graşi este generator de formare a corpilor cetonici. Aceste procese asociate contribuie la dezvoltarea unei acidoze metabolice. Catabolismul apare secundar la inhibarea de adenozin trifosfat (ATP), datorat:

- creşterea consumului de oxigen;
- creşterea producţiei de dioxid de carbon;
- activitatea accelerată a căilor glicolitic şi lipolitice;
- epuizarea glicogenului hepatic;
- hiperpirexie.

***Efectele asupra sistemului respirator.*** Nivelul de salicilaţi de peste 35 mg/dl determină tahipnee şi hiperpne. Uneori induc edem pulmonar noncardiogenic şi leziuni pulmonare acute.

***Metabolismul glucozei.*** Creşterea activităţii metabolice celulare din cauza decuplării de fosforilarea oxidativă poate produce hipoglicemie clinică, deşi nivelurile serice de glucoză pot fi în limite normei. Nivelul intracelular de glucoză este epuizat, astfel se produce o discordanţă a nivelului de glucoză din plasmă şi lichidul cefalorahidian (LCR), evoluînd cu simptome de hipoglicemie ale SNC (alterarea statusului mental), deşi nivelul plasmatic al glucozei este în intervalul de referinţă.

***Dereglările hidroelectrolitice*** sunt datorate pierderilor crescute de lichid prin tractul gastrointestinal (vărsături) şi pierderile indirecte de fluide (hiperpnea şi hipertermia). Intoxicaţiile grave inducînd un grad de deshidratare de 5-10%, iar ca urmare a alcalozei respiratorii poate apărea hipokaliemia şi hipocalcemia.

***Efecte asupra SNC.*** Salicilaţii sunt substanţe neurotoxice, nivelul plasmatic de 30-45 mg/dL sau mai mare poate duce la pierderea auzului.

***Efecte asupra tractului gastrointestinal şi hepatice.*** Intoxicaţia cu salacilaţi lezează mucoasa, provocînd hemoragii gastro-intestinale. Hepatita poate aparea la nivelul seric de salacilaţi de 30.9 mg/dl.

***Efectele musculo-scheletice.*** Rabdomioliza poate apărea în rezultatul decuplării de fosforilare oxidativă.

***Punctele-cheie în anamneză*** sunt: tipul de salicilat, cantitatea administrată, ora

aproximativă de ingestie, administrarea cronică potențial de co-intoxicație, prezența afecțiunilor asociate (cardiovasculare, renale).

**Manifestările clinice** în intoxicația acută cu salicilați decurg prin simptome digestive, respiratorii și neurologice.

***Manifestările gastrointestinale*** includ: greață și vărsături, dureri epigastrice, hemoragii gastrointestinale (în special în intoxicația cronică), perforație intestinală, hepatită, pancreatită.

***Manifestările respiratorii:*** hiperventilație, hiperpnee, dispnee severă, din cauza edemului pulmonar noncardiogenic, apnee, febră și dispnee din cauza pneumoniei de aspirație.

***Manifestările neurologice:*** de la somnolență și letargie la convulsii și comă, tremur, acuitate vizuală diminuată, edem cerebral, convulsii, encefalopatie. Encefalopatia include iritabilitate, confuzie, hiperactivitate și halucinații.

***Manifestările auditive:*** diminuarea auzului, surditate.

***Manifestările cardiovasculare:*** tahicardie, hipotensiune, aritmii (tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară, în special contracții ventriculare premature), asistolie

***Manifestările hematologice:*** hemoragii, sindromul de coagulare intravasculară diseminată (SCID).

***Dereglările hidroelectrolitice:*** deshidratare, hipocalcemie, acidemie, hipokaliemie.

***Manifestările dermatologice:*** dermatita de contact, diaforeză.

***Manifestările genito-urinare:*** insuficiență renală acută, albuminurie.

Ingestia cronică poate produce anxietate, asociată cu tahipnee, diaforeză, dificultăți de concentrare și halucinații, delir, agitație, iar pacienții cu maladii neuropshice pot prezenta o exacerbare a patologiei de bază (de exemplu, manie, psihoză).

**Diagnosticul**

***Nivelul seric al salicilaților.*** Testul se repetă la fiecare 2 ore, pînă cînd nivelul de salicilați scade, apoi la fiecare 4-6 ore. Intervalul terapeutic de salicilați este de 15-30 mg/dl, pacienții sunt simptomatici la concentrații mai mari de 40-50 mg/dl, iar depășirea peste 100 mg/dl pune viața în pericol.

Unitățile tradiționale sunt de miligrame pe decilitru, cu toate acestea, multe laboratoare apreciază concentrațiile de salicilat, în miligrame per litru sau micrograme per mililitru, ambele diferă cu 10 unități tradiționale. De exemplu, o concentrație de salacilat de 100 mg/dl este toxic-grav, dar o concentrație de 100 mg/l este inofensivă. O concentrație de 100 mg/l este egal cu o concentrație de 10 mg/dl.

Simptomele de toxicitate încep să apară la niveluri mai mari de 30 mg/dl, iar în ingestia cronică timpul de înjumătățire poate crește mai mult de 20 de ore. Un nivel mai mare de 100 mg/dl, la 6 ore după ingerare este considerat letal și este o indicație pentru hemodializă.

***Testele biochimice*** – ureea, creatinina, calciu, magneziu și glucoza, sunt repetate cel puțin o dată la 12 de ore pînă cînd nivelul de salicilat a diminuat și dereglările acido-bazice au fost corijate. În caz de hemodializă testele sunt repetate și mai frecvent. Nivelurile de electroliți (kaliu, natriu) trebuie apreciate la fiecare 2-4 ore pînă la corijarea dereglărilor hidroelectrolitice. Testele hepatice – bilirubina și fracțiile acesteia, ALT, AST, GGTP. Timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțial activată

***Echilibru hidroelectrolitic și acido-bazic*** (vezi „Deshidratarea și dereglările echilibrului hidric, electrolitic și acido-bazic").

***Hemoleucograma*** poate evidenția anemie, VSH accelerat.

***Analiza sumarul de urină*** este necesar pentru monitorizarea pH-ului urinar la fiecare 2 ore, pînă la normalizarea alcalozei.

***Examenul radiografic al cutiei toracice*** este indicat în prezența manifestărilor respiratorii.

***Examenul ecografic al organelor abdominale și al rinichilor*** pentru a exclude afectarea acestor organe.

***Electrocardiograma*** pentru aprecierea afectării cardiovasculare, de exemplu, undele U, T aplatizate, prelungirea intervalului QT, pot reflecta hipokaliemie.

***Examenul endoscopic*** pentru a exclude eroziunile, ulceraţiile gastrice.

***Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară*** pentru diagnostic diferenţial.

***Nivelul seric al paracetamolului*** este apreciat în orice supradozaj necunoscut.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu: sindromul de detresă respiratorie acută, intoxicaţia cu cofeină, embolie pulmonară, schizofrenia, şoc septic, intoxicaţia cu hidrocarburi, fier, fosfaţi, teofilină, tulburări de anxietate, cetoacidoză diabetică, meningita şi encefalita, sindromul Reye.

**Conduita terapeutică.** Nici un antidot specific pentru intoxicaţia cu salicilaţi nu există. Terapia este axată pe resuscitarea imediată, corecţia depleţiei de volum şi dereglărilor metabolice, decontaminarea tractului gastrointestinal, sporind eliminarea preparatului, deoarece tratamentul precoce al intoxicaţiei acute cu salicilaţi poate preveni leziunile organice şi decesul.

Deşi, determinarea concentraţiilor plasmatice de salicilat oferă informaţii valoroase cu privire la eficacitatea tratamentului administrat, decizia finală în opţiunile de tratament, ar trebui să fie individualizate în funcţie de starea clinică a pacientului şi nu depind doar de nivel seric de salicilat.

Gestionarea optimă a unei intoxicaţii cu salicilat depinde dacă expunerea este acută sau cronică.

*Lavajul gastric* este recomandat la toţi pacienţii simptomatici, indiferent de timpul parcurs de la ingestie.

*Metoda medicamentoasă de dezintoxicare a tractului gastrointestinal* prevede administrarea de **Enterosgel.**

Corijarea dereglărilor metabolice favorizează eliminarea şi excreţia toxicului (vezi „Deshidratarea şi dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic").

**Indicaţiile hemodializei:**

*Intoxicaţia acută*

- nivel seric de salicilat >120 mg/dl sau >100 mg/dl (la 6h postingestie);
- acidoza refractară;
- coma sau convulsii;
- edem pulmonar noncardiogenic,
- supraîncărcare de volum;
- insuficienţă renală.

*Intoxicaţia* cronică

- nivel seric de salicilat >60 mg/dl, pacient simptomatic.

*Dializa peritoneală* este eficientă doar în 10-25% cazuri, comparativ cu infuziile sau hemodializa.

**Evoluţia şi pronosticul** intoxicaţiei cu salicilaţi sunt variabile, în funcţie de cantitatea administrată de preparat:

- <150 mg/kgc - variază de la lipsa toxicităţii pînă la toxicitate uşoară;
- 150-300 mg/kgc - toxicitate uşoară – moderată;
- 301-500 mg/kgc - toxicitate gravă;
- >500 mg/kgc – toxicitate cu potenţial letal.

# Intoxicaţia cu barbiturice

Barbituricele sunt primele medicamente cu efect sedativ-hipnotic, acţionînd central prin potenţarea şi prelungirea acţiunii unor neurotransmiţători cu efect inhibitor asupra SNC, dar şi blocarea receptorilor unor substanţe neuroexcitatorii. Barbituricele au şi efect mutagen, prin administrare în timpul sarcinii, determinînd mutaţii craniofaciale şi retard mental.

Barbituricele, după durata de acţiune, se grupează în 4 clase:

- *Barbiturice cu acţiune lentă* (6 - 9 ore): barbital (Veronal), fenobarbital (Luminal) provoacă come prelungite, urmate de complicaţii respiratorii şi infecţioase.
- *Barbiturice cu acţiune medie* (3 - 6 ore): amobarbital (Amital, Dormital).
- *Barbiturice cu acţiune scurtă* (pînă la 3 ore): ciclobarbital (Phanodorm) provoacă come puţin prelungite, dar cu depresiuni profunde ale funcţiilor vegetative.
- *Barbiturice cu acţiune foarte scurtă* (anestezice): tiopental (Pentothal).

Supradozajul de barbiturice deprimă metabolismul oxidativ mitocondrial, favorizînd alterarea reversibilă a stării de conştienţă, depresiunea centrilor respiratori şi vasomotori. Doza toxică este de 5 ori mai mare decît doza cu efect hipnotic. Pentru barbituricele cu perioada lungă de acţiune (Fenobarbital) doza letală este de 65-75 mg/kgc, iar pentru barbituricele cu durată scurtă de acţiune (Ciclobarbital, Pentotal) este de 40-45mg/kgc.

**Manifestările clinice** depind de tipul barbituricelor, asocierea cu alte medicamente, vîrsta, starea fiziologică a pacientului şi doza administrată:

- *doze mici* – somnolenţă, dezinhibare;
- *doze mai mari* – ameţeli, tulburări de vorbire, gîndire şi mers;
- *doze foarte mari* – comă şi deprimare respiratorie, cu risc letal.
- *manifestările tardive* sunt cu risc vital – edem pulmonar, cerebral şi comă.

Clinica debutează la interval de 10-60 minute, prin *„beţia barbiturică"* – mers ebrios, vorbire incorectă, în asociere cu vertij, cefalee, greaţă, vărsături. Simptomele specifice sunt neurologice, psihiatrice, repiratorii, cardiovasculare,

***Manifestările neurologice:*** letargie, comă, hipotermie, diminuarea reflexului pupilar, nistagmus, strabism, ameţeli, dereglări de vorbire, ataxie, scăderea reflexelor tendinoase profunde.

***Manifestările psihiatrice:*** deprecierea în gîndire (dereglări de memorie, atenţie limitată), delir, iritabilitate.

***Manifestările respiratorii:*** deprimarea centrului respirator prin apariţiei respiraţiei Cheyne-Stokes/Küssmaul, apnee, hipoxie, sindromul de detresă respiratorie acută, hipersecreţie bronşică, hipersalivaţie, care prin aspiraţie pot complica tulburarile de ventilaţie.

***Manifestările cardiovasculare:*** tahicardie, bradicardie, hipotensiune, diaforeză, şoc.

***Manifestările gastrointestinale:*** atenuarea peristaltismului intestinal.

***Manifestările nefrourinare:*** diureză scazută.

***Manifestările cutanate:*** leziuni buloase (5-10%) caracteristice supradozelor de barbiturice (cu localizare palmară, fesieră, pe suprafaţa genunchilor şi maleolelor).

**Coma barbiturică** evolucează în 4 stadii, iar perioada precomatoasă variază în funcţie de cantitatea şi tipul barbituricului ingerat.

***Stadiul I (coma superficială):*** somn profund, reacţionînd la stimuli verbali foarte

puternici. Tulburările vegetative lipsesc. Reflexele cornean şi fotomotor sunt prezente.

***Stadiul II:*** reacţionare doar la stimuli nociceptivi (ciupituri, înţepături). Reflexele osteo-tendinoase dispar.

***Stadiul III:*** reacţionare necoordonată la stimulii nociceptivi, echilibrare respiratorie şi circulatorie.

***Stadiul IV:*** comă profundă, flască, areflexie totală, tulburări sfincteriene; midriază, prăbuşire circulatorie cu dereglări respiratorii.

În formele uşoare coma durează de la cîteva ore pînă la 24h, iar în formele mai severe durează mai mult de 24h, cu apariţia complicaţiilor: pneumonia, septicemia şi insuficienţa hepatică.

**Diagnosticul**

***Echilibru hidroelectrolitic şi acido-bazic*** (vezi „Deshidratarea şi dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic").

***Testele biochimice*** – ureea, creatinina, calciu, magneziu şi glucoza, sunt repetate cel puţin o dată la 12 de ore pînă cînd nivelul toxicului a diminuat şi dereglările acido-bazice au fost corijate. În caz de hemodializă testele sunt repetate şi mai frecvent. Nivelurile de electroliţi (kaliu, natriu) trebuie apreciate la fiecare 2-4 ore pînă la corijarea dereglărilor hidroelectrolitice. Testele hepatice – bilirubina şi fracţiile acesteia, ALT, AST, GGTP. Timpul de protrombină şi timpul de tromboplastină parţial activată.

***Hemoleucograma*** poate evidenţia anemie, VSH accelerat.

***Analiza sumarul de urină*** este necesar pentru monitorizarea pH-ului urinar.

***Nivelul seric al barbituricelor*** nu prezice gravitatea intoxicaţiei, avînd rol doar în identificarea intoxicaţiei.

***Examenul endoscopic*** pentru a exclude eroziunile, ulceraţiile gastrice.

***Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară*** pentru diagnostic diferenţial.

***Examenul ecografic*** al organelor interne şi al rinichilor poate aprecia leziuni ale ficatului, pancreasului, rinichilor.

***Electrocardiografia*** pentru monitorizarea dereglărilor cardiace.

***Electroencefalografia*** apreciază dereglări sistematizate în 4 stadii, cu evoluţie progresivă:

- **I stadiu** – ritmuri rapide, slab voltate, de frecvenţă superioară la 4 cicli/sec, cu păstrarea activităţii alfa.
- **II stadiu** – persistenţa ritmurilor rapide, dar apar ritmuri lente theta şi delta.
- **III stadiu** – apar unde lente mari.
- **IV stadiu** – traseu izoelectric sau activitate lentă, anarhică.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu: encefalita, hipoglicemia, hipotermia, hipotiroidismul şi mixedem, infecţiile tractului urinar şi pielonefrita, şoc cardiogen, accident vascular cerebral hemoragic, intoxicaţie cu benzodiazepine, carbamazepina, monoxid de carbon, clonidina, antidepresive triciclice, neuroleptice, sedativ-hipnotice.

**Conduita terapeutică**

**Antidot specific nu există,** temelia tratamentului este prevenirea hipoxemiei şi hipotensiunei arteriale. Strategiile de management includ 3 principii majore: suportul funcţiilor vitale, decontaminarea şi ameliorarea eliminării toxicului.

Asigurarea funcţiei respiratorii prin supravegherea permeabilităţii căilor aeriene superioare (îndepărtarea secreţiilor din faringe, laringe, trahee), intubaţie oro-faringiană, orotraheală sau traheostomie. Administrarea de oxigen umidificat (4-6 l/min), la necesitate respiraţie artificilă. Poziţia Trendelenburg ameliorează drenajul căilor respiratorii. In colaps are loc refacerea volemiei prin administrare de Dextran, soluţie salină.

*Decontaminarea tractului gastrointestinal* poati fi efectuată prin emeză, spălătură gastrică, enterosorbenţi (**Enterosgel**).

*Lavajul gastric* este recomandat la toţi pacienţii simptomatici, indiferent de timpul parcurs de la ingestie.

Corijarea dereglărilor metabolice, prin perfuzii saline favorizează eliminarea şi excreţia toxicului (vezi „Deshidratarea şi

dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic").

Hemodializa se recomandă în cazurile grave, cu intoxicaţie severă.

Complicaţiile bronho-pulmonare sunt prevenite prin antibioterapie.

**Evoluţia, complicaţiile şi pronosticul**

Decesul asociat cu intoxicaţia cu barbiturice este rar, însă complicaţiile sunt multiple (neurologice, bronhopulmonare).

Pronosticul nefavorabil în intoxicaţiile acute este în funcţie de tipul barbituricelor şi nivelul seric al acestora:

- barbituricele cu acţiune scurtă – nivel de 35 mg/l,
- barbiturice cu acţiune lungă – nivel de 90 mg/l.

# Intoxicaţia cu benzodiazipine

Benzodiazepinele includ medicamentele: Diazepam, Oxazepam, Nitrazepam, Midazolam, Clordiazepoxid, Medazepam, Clorazepat etc.

Mecanismele patogenetice şi tabloul clinic sunt similare intoxicaţiei cu barbiturice, dar mai atenuate. Manifestările clinice sunt somnolenţă, vedere dublă, vorbire dificilă, rar comă, de profunzime medie. Manifestările neurologice se asociază cu deprimarea respiraţiei şi circulaţiei, dar fără severitatea din coma barbiturică.

**Tratamentul** prevede administrarea antidotului specific – Flumazenil.

**Flumazenil**

*Forma de livrare:*

– soluţie injectabilă 0.1mg/ml

*Doza:*

- *iniţial:* 0,01 mg/kgc, i/v, maximal 0,2 mg;
- *ulterior*: 0,005 – 0,01 mg/kgc/oră, perfuzie continuă, doza maximă cumulativă 0,125 mg.

# Intoxicaţia cu antidepresive triciclice

Antidepresive triciclice sunt utilizate de la sfîrşitul anilor 1950, iar primele date de supradozaj au fost raportate la numai 2 ani, în 1959. În pediatrie sunt prescrise în tratamentul enurezisului nocturn, tulburărilor obsesiv-compulsive, deficit de atenţie, fobie şcolară şi anxietatea de separare, stările hiperkinetice, depresii, tulburări de somn. Antidepresivele triciclice includ: amitriptilina, desipramina, imipramină, nortriptilină, doxepin şi clomipramină.

**Epidemiologie**

În ultimul deceniu, antidepresivele triciclice ocupă locul întîi în accidentele mortale de supradozaj, pînă cînd analgezicele au preluat locul de frunte, iar printre antidepresive locul trei, în clasamentul de intoxicaţii acute. Actual, antidepresivele triciclice constituie circa 12% din cazurile de intoxicaţie, dintre care aproximativ 29% evoluează cu sfîrşit letal.

În SUA, 2004 au fost raportate 103,155 de cazuri de toxicitate la antidepresivele triciclicce şi 12269 cazuri la agenţii heterociclici, cu un total de 86 decese. Incidenţa la copii a fost de 2948 copii, dintre care la copii mai mici de 6 ani – 1355 cazuri şi la copii cu vîrsta de 6-19 ani – 1593 copii.

Pe lîngă cazurile de intoxicaţie acută de supradozaj intenţionat sau neintenţionat, antidepresivele triciclice sunt associate cu multiple reacţii adverse: sedare, insomnie, hipotensiune arterială ortostatică, aritmii cardiace, dereglări de circulaţie, hiperpigmentarea pielii.

Incidenţa intoxicaţiei cu antidepresive triciclice predomină la genul femenin, sugerată de o rată mai mare a depresiei şi a tentativei de suicid.

Distribuţia de vîrstă la copii este bimodală, primul pic în copilăria precoce, fiind o expunere accidentală şi al doilea în adolescenţă, cu tentativă suicidală.

**Date farmacologice**

Antidepresivele triciclice sunt rapid absorbite în tractul gastro-intestinal şi sunt metabolizate la primul pasaj hepatic, iar ulterior eliminate pe cale renală. Antidepresivele ciclice sunt foarte lipofile favorizînd legarea de proteinele plasmatice, avînd o distribuţie amplă. Timpul de înjumătăţire depăşeşte 24h (> 31-46h pentru amitriptilină). În supradozaj, modificarea farmacocineticii poate prelungi eliminarea şi creşte efectele toxice, în special anticolinergice, care favorizează întîrzierea golirii gastrice.

Doza terapeutică pentru cele mai multe antidepresive triciclice la copii este de 5-10 mg/kgc/zi, iar toxicitatea pot fi observată la doze de 10-20 mg/kgc/zi. Reacţii adverse semnificative sunt determinate la doze mai mari de 20 mg/kgc/zi şi sunt datorate la 4 efecte farmacologice specifcice:

- blocarea recaptării sinaptice a noradrenalinei şi serotoninei;
- blocarea receptorilor muscarinici centrali şi periferici;
- blocarea receptorilor histaminici (H1 sau H2);
- blocarea receptorilor alfa-adrenergici şi serotoninergici.

Cele mai grave efecte adverse ale toxicităţii antidepresive triciclice se datorează efectelor aupra SNC şi dereglărilor cardiovasculare.

**Manifestările clinice** debuteaza la circa 4h de la ingestie şi se caracterizează printr-o asociere de simptome anticolinergice periferice, neurologice şi cardiovasculare.

Efectele anticolinergice sunt primul indiciu ce ridică suspiciunea clinică de supradozaj cu antidepresive ciclice, acestea fiind prezinte în termen de 2h de la ingestie. Convulsii şi aritmiile apar în primele 6h de la ingestie.

**Tabelul 1.**

*Manifestările clinice, în supradozajul de antidepresive triciclice.*

| Efecte anticolinergice | Efecte cardiovasculare | Efecte asupra SNC |
|---|---|---|
| • Vasodilatație<br>• Retenție urinară<br>• Diminuarea motilității TGI<br>• Diminuarea secrețiilor bronșice<br>• Spasme mioclonice | • Tahicardie sinusală<br>• Intervalul QT crescut<br>• Bloc de ramură<br>• Vasodilatație periferică<br>• Hipotensiune<br>• Șoc cardiogen<br>• Aritmii ventriculare<br>• Asistolie | • Somnolență<br>• Semne extrapiramidale<br>• Rigiditate<br>• Oftalmoplegie<br>• Depresie respiratorie<br>• Agitație, dezorientare<br>• Convulsii, mioclonii<br>• Delir, comă |

**Diagnosticul**

***Echilibrul acido-bazic*** – corectarea pH-ului seric este obiectivul major în tratamentului supradozajului cu antidepresive triciclice.

***Hemoleucograma*** poate evidenția anemie, VSH accelerat.

***Analiza sumarul de urină*** este necesar pentru monitorizarea pH-ului urinar

***Nivelul seric al kaliului*** – circa 9% pacienți cu intoxicație de antidepresive triciclice au avut un nivel seric de kaliu mai puțin de 3.

***Testele biochimice*** – ureea, creatinina, calciu, magneziu și glucoza, sunt repetate cel puțin o dată la 12 de ore pînă cînd nivelul toxicului a diminuat și dereglările acido-bazice au fost corijate. În caz de hemodializă testele sunt repetate și mai frecvent. Nivelurile de electroliți (kaliu, natriu) trebuie upreciate la fiecare 2-4 ore pînă la corijarea dereglărilor hidroelectrolitice. Testele hepatice – bilirubina și fracțiile acesteia, ALT, AST, GGTP. Timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțial activată.

***Testele funcționale renale*** – antidepresive triciclice sunt metaboliți excretați prin rinichi, după metabolizarea hepatică, prin sistemul citocromului P450.

***Nivelul seric al antidepresivelor triciclice*** este nevaloros în tratamentul supradozării, dar este utilizat pentru a confirma intoxicația. Nivelul seric nu este în corelație cu efectele toxice, deoarece antidepresive triciclice sunt lipofile și se leagă cu proteinele plasmatice în proporție mare, iar volumul mare de distribuție înseamnă că nivelul antidepresivelor triciclice în țesuturi este adesea mult mai mare decat nivelul seric de substanță liberă.

***Examenul ecografic*** al organelor interne și al rinichilor poate aprecia leziuni ale ficatului, pancreasului, rinichilor.

***Radiografia cutiei toracice*** se efectuează cînd există suspiciune de aspirare sau pentru a exclude alte cauze de febră, hipotensiune arterială sau insuficiență respiratorie.

***Examenul endoscopic*** pentru a exclude eroziunile, ulcerațiile gastrice.

***Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară*** pentru diagnostic diferențial.

***Examinările neuroimagistice*** sunt recomandate la pacienții cu status mental alterat sau la asocierea altor afecțiuni neurologice.

***Electrocardiograma (ECG)*** este utilă atît ca un instrument de screening în caz de supradozare cu antidepresive triciclice, dar și ca un indicator de pronostic. Particularitățile electrocardiografice sunt aplatizarea sau inversarea undei T, prelungirea intervalelor PR, QT și lărgirea complexului QRS.

**Diagnosticul diferențial** se face cu: acidoza metabolică, insuficiență suprarenală, bloc atrioventricular de gradul II, III, bloc de ramură stîngă, dreaptă, cetoacidoză diabetic, sindrom de QT prelungit, infarct miocardic în copilărie, miocardita, sindromul neuroleptic malign, sindromul de detresă respiratorie, insuficiența respiratorie, sepsis, sindromul serotoninergic, status epilepticus, toxicitate anticolinergică, antidisritmică, antihistaminică, toxicitate de carbamazepină, canale blocante de calciu, clonidină, cocaină,

digitalice, etanol, izoniazidă, ciuperci – muscarinice, neuroleptice, salicilaţi, fibrilaţia ventriculară, tahicardie ventriculară.

**Conduita terapeutică**

Pacienţii asimptomatici trebuie evaluaţi minuţios şi atent, de-a exclude tentativa de sinucidere, fiind sub supravegherea psihiatrului pe o durată de cel puţin 8 ore.

Prima prioritate la pacienţii simptomatici cu supradozaj de antidepresive triciclice este suportul funcţiilor vitale.

Lavajul gastric este indicat, cînd ingerarea a avut loc la 1h de la prezentare la medic.

Terapia hipotensiunii arteriale este iniţiată prin bolusuri intravenoase de fluide, iar hipotensiunea refractară prevede administrarea medicaţiei vasopresoare (noradrenalina, fenilefrina) şi agenţi inotropi (dopamina, dobutamina).

**Noradrenalina**

*Forma de livrare:*

- soluţie 1mg/ml.

*Doza:*

*Hipotensiunea arterială acută, Stop cardiac*

- *Iniţial:* 0,05-0,1 g/kgc/min, i/v, perfuzie, se titrează să nu depăşească 1-2mcg/kg/min.

*Şoc*

- 0,05-0,1 g/kgc/min, se titrează să nu depăşească 2 g/kg/min.

Soluţie: 4 mg în 1000 ml (4 mcg ml), 40 ml/oră (~3 mcg/min), doza poate fi ajustată în funcţie de răspuns.

**Fenilefrina**

*Forma de livrare:*

- soluţie 10mg/ml.

*Doza:*

- 5-20 mcg/kgc, *i/v*, în bolus în 10-15min

*sau*

- 0,1-0,5 g/kgc/min, *i/v*, perfuzie.

*Pregătirea*

- 10 mg în 250 ml (40 mcg/ml), 2-5 ml/min (8-20 mcg/min)

**Dopamina**

*Forma de livrare:*

- soluţie perfuzabilă 80mg/100ml, 160mg/100ml, 320mg/100ml;
- soluţie injectabilă 40mg/ml, 80mg/ml, 160mg/ml.

*Doza:*

- 4-6 mcg/kgc/min, *i/v*, creşterea la 5-20 mcg/kgc/min,
- doza maximă 50 mcg/kg/min, *i/v*.

*Pregătirea*

- 200-400 mg la 250-500 ml în glucoză, soluţie salină (0,8 - 1,6 - 3,2 mg/ml).

**Dobutamina**

*Forma de livrare:*

- soluţie infuzională 100mg/100ml, 200mg/100ml, 400mg/100ml;
- soluţie injectabilă 12,5mg/ml.

*Doza:*

- 2-20 mcg/kgc/min, *i/v*.

Tratamentul dereglărilor cardiace prevede rectificarea hipoxiei, hipotensiunei arteriale şi a acidozei.

Corijarea tulburărilor de ritm şi de conductibiliate este obţinută prin alcalinizare efectuată cu bicarbonat de sodium. Alcalinizarea sîngelui la un pH de 7,45-7,55 va stabiliza dereglările cardiovasculare.

Bicarbonat de sodiu este piatra de temelie în terapia supradozajului cu antidepresive triciclice.

*Indicaţiile*:

- pH < 7,1
- interval QRS > 100 de milisecunde
- aritmii
- hipertensiune/hipotensiune arterială.

*Doza:*

- 1-2 mEq/kgc, iniţial în bolus, urmat de perfuzie, pînă la normalizarea intervalului QRS.

*Aritmiile ventriculare* refractare la bicarbonatul de sodiu necesită tratament cu lidocaină şi/sau sulfat de magneziu.

Clasa IA (chinidina, procainamida, disopiramida) şi clasa IC (flecainida, propafenona) sunt contraindicate, deoarece acestea pot agrava inhibarea canalelor de sodiu. Clasa III de droguri (amiodaronă, bretylium, sotalol) sunt contraindicate, deoarece acestea pot prelungi intervalul QT în continuare, determinînd aritmii ventriculare. Clasa a II beta-blocante (propranolol, esmolol, metoprolol) şi clasa IV a blocantelor canalelor de calciu (verapamil, diltiazem, nifedipină, nicardipină) sunt contraindicate,

deoarece pot potența sau agrava hipotensiunea arterială.

Administrarea parasimpaticomimeticelor (fizostigmina, neostigmina) este contraindicată, datorită acțiunii de scurtă durată și favorizarea convulsiilor, și disritmiilor ventriculare.

Diureza forțată este ineficace, datorită structurii liposolubile a antidepresivelor triciclice, fixîndu-se pe larg de proteinele plasmatice și în țesuturi.

*La necesitate decontaminarea tractului gastrointestinal* poati fi efectuată prin emeză, spălătură gastrică, enterosorbenți (**Enterosgel**).

Corijarea dereglărilor metabolice, prin perfuzii saline favorizează eliminarea și excreția toxicului (vezi „Deshidratarea și dereglările echilibrului hidric, electrolitic și acido-bazic").

# Intoxicaţia cu etanol

Etanolul este o substanţă organică din clasa alcoolilor, numită şi alcool etilic. Etanolul acţionează asupra organismului, atît direct cît şi prin compuşii în care se transformă pe cale enzimatică. Din punct de vedere fiziologic, el are o acţiune depresivă şi acţioneză ca anestezic.

**Epidemiologie**

În SUA, etanolul este cel mai comun drog psihoactiv utilizat de copii şi adolescenţi, 21% din licieni consumă alcool înainte de vîrsta de 13 ani. Conform OMS, nivelul consumului de alcool, în ultimii 20 de ani, în ţările dezvoltate este în descreştere, iar în ţările în curs de dezvoltare este în creştere, în special în regiunea Pacificului de vest şi în CSI. Consumul de alcool este mult mai mic in ţările africane, în estul Mediteranei şi în Asia de Sud-Est.

Trauma este principală cauză de mortalitate la copii, consumul de etanol crescînd de la 3 pînă la 7 ori riscul de traumatism. Utilizarea etanolului determină şi alte comportamente de risc, care pot duce la traumatisme (suicid, consumul de droguri, sarcina la adolescente). Aproximativ 40% din cele 10000 de decese anuale nelegate cu accidentele rutiere, la copii şi adolescenţi (de obicei, înec şi căderi de la înălţime) sunt asociate cu consumul de etanol.

Un studiu american a constatat că în rîndul copiilor cu vîrsta de 12-20 ani, consumul de alcool predomină în rîndul fetelor decît la băieţi.

**Fiziopatogeneza**

Etanolul este un lichid incolor, cu un volum de distribuţie de 0,6 l/kgc şi este uşor de distribuit în tot corpul. Calea pricipală de absorbţie este cea orală, deşi poate fi absorbit prin inhalare şi chiar percutanat. Se absoarbe rapid începînd cu mucoasa orală, iar cea mai mare parte la nivel intestinal (80%), în circa 60 de minute absorbindu-se 95% din cantitatea ingerata şi prelungindu-se în prezenţa alimentaţiei pînă la 5-6 ore. Ficatului are capacitatea de-a epura 7-10 grame de etanol/oră sau 100-125mg/kgc/oră favorizînd o diminuare a concentraţiei plasmatice de 20 mg/dl/oră.

Aceşti parametri permit aprecierea timpului în care concentraţia plasmatică va ajunge sub 100 mg/dl, estimînd variabil timpul externării pacientului:

**Timpul = (concentraţia de alcool din momentul primei determinări - 100)/20.**

Exemplu: concentraţia plasmatică la prima determinare (ora $13^{00}$) este de 280 mg/dl. Utilizînd formula se calculează (280-100)/20= 9ore, astfel valoarea plasmatică va fi sub 100 mg/dl în circa 9 ore, pacientul putînd fi externat după ora $21^{00}$.

Alcoolul difuzează rapid în toate ţesuturile, însă cea mai mare cantitate se acumulează în creier, apoi în plamîn, splină, rinichi. Cantitatea acumulată în ficat este dificil de apreciat, deoarece la acest nivel se produce şi biotransformarea, sub acţiunea alcool dehidrogenazei, este transformat în acetaldehidă.

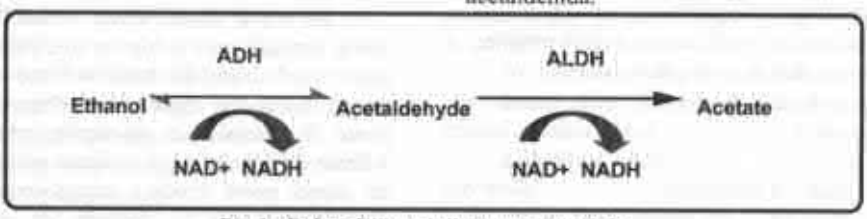



**fig. 1.** *Calea de metabolizare a etanolului.*

Aceasta la nivelul mitocondriilor, sub influența enzimei acetaldehid-dehidrogenaza, este transformată în acetat care intră în ciclul lui Krebs fiind degradat pina la $CO_2$ și $H_2O$.Toxicitatea alcoolului este diferită, dacă intoxicația este acută sau cronică, decesul survenind la o concentrație sangvină de 5‰.

Doza toxică de alcool este de 3 g/kgc pentru copii și de 5-7 grame alcool pur/kgc pentru adulți.

**Etiologia**

Intoxicația cu etanol la copii variază în funcție de vîrsta pacientului, iar factorii ce favorizează sunt educația parentală joasă sau supravegherea inadecvată.

**La sugari și copii mici** – intoxicația cu etanol este adesea o cauză neintenționată.

- sugarii ingeră alcool, de obicei, ca rezultat al îngrijirii incorecte fiindu-le oferite medicamente ce conțin cantități semnificative de etanol.
- de asemenea, părinții pot fi dezinformați cu privire la modul de a trata o patologie, utilizînd băuturi alcoolice pentru a calma colicele de diversă etiologie, pentru a diminua sindromul algic în erupția dinților sau în sindromul febril.

**Copiii mai mari** suportă intoxicația cu etanol în urma consumului de etanol.

- păstrarea băuturilor alcoolice la îndemîna copilului, în special de sărbatori.
- alte surse de alcool includ parfumuri, medicamente, loțiuni ras și fluide de uz casnic.

**Adolescenții** consumă alcool intenționat cel mai frecvent cu prietenii și ca tentativă de suicid, alte cauze sunt:

- situații stresante;
- la presiunea colegilor;
- modalitate de-a afirma autonomia proprie;
- ca o evadare de la grijele cotidiene;
- ca o imitație a obiceiurilor de consum a unui adult.

**Date anamnestice**

Intoxicația cu etanol este dificil de diagnosticat la copii mici. Întrebările importante în facilitarea diagnosticării intoxicației includ:

- A existat în casă o sursă de etanol ușor disponibilă pentru copil?
- A existat în casă medicamente ce ar conține alcool (diverse picaturi, soluții, siropuri) sau diverse obiecte de menaj?
- Ar putea frații mai mari să ofere copilului alcool?
- Ar putea părinții să ofere copilului alcool?
- Dacă e posibil de aflat numele, compoziția și concentrația de alcool.
- Cantitatea de etanol într-un produs adesea este exprimată în procente, care este raportul dintre volumul de etanol pur la volumul total de lichid.
  - Formula pentru determinarea procentului de etanol este: X = X% g/100 ml
- Concentrația de etanol în unele lichide: băuturi reci 2-25%; spirt, de obicei, 70%; loțiuni de ras 15-80%; și parfumuri și apă de colonie 25-95%.
- Concentrația de etanol în unele băuturi alcoolice: whisky 40-60%, lichior 22-50%, vin 8-16% și berea 3-7%.
- Frecvent pacienții subestimează cantitatea de etanol ingerată.
- Istoricul familial pozitiv de abuz de alcool, la părinți, denotă un risc de 2 ori pînă la 4 ori mai mare de alcoolism, la copii.

**Manifestările clinice** variază în funcție de vîrsta copilului, tipul intoxicației (acută, cronică) și de concentrația alcoolului în sînge.

La sugari și copii mici intoxicația acută cu etanol evoluează printr-o stare hipoglicemică marcată, pe cînd la copiii mai mari și adolescenți are loc, în special deprimarea SNC, inducînd depresia respiratory, hipoglicemia fiind mai puțin frecventă.

La copii, clinic, triada clasică include comă, hipoglicemie și hipotermie, ele apărînd atunci cînd nivelul de etanol în sînge este mai mare de 50-100 mg/dl, însă, hipoglicemia poate fi apreciată la nivelurile serice mai scăzute de 50 mg/dl. O cantitate relativ mică de etanol poate produce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu depozite de glicogen

scăzute, cum ar fi sugarii şi copiii mici, care n-au mîncat mai multe ore.

**Intoxicaţie acută**:

- depresie respiratorie şi a SNC;
- hipoglicemie;
- hipotermie;
- tahicardie;
- vasodilataţie uşoară, cu diminuarea modestă a tensiunii arteriale;
- răspuns pupilar variabil;
- urticarie;
- inhibarea spermatogenezei, la adolescenţi;

**Dozele mari de etanol**:

- pierderea controlului muscular (ataxie, vorbire neclară)
- pancreatită acută
- infarct miocardic
- hipotensiune
- fibrilaţie atrială
- acidoza lactică
- insuficienţă cardiacă congestivă
- edem pulmonar
- aritmii
- colaps cardiovascular
- moarte subită

**Intoxicaţia cronică:**

- pancreatită cronică
- disfuncţie hepatică
- tulburări hematologice
- dereglări electrolitice
- hipertensiune arterială
- cardiomiopatie
- subnutriţie.

În funcţie de nivelul alcoolemiei deosebim 3 faze:

**Faza de excitaţie euforică**

- stare de euforie, logoree
- comportament necontrolat
- capacitati fizice si intelectuale diminuate
- cardiovascular: (vasodilataţie cu senzaţii de căldură)
- gastrointestinal: (creşte secreţia acidă de suc gastric)
- nefrourinar: (creşterea diurezei)

**Starea de confuzie sau beţie alcoolică**

- dizartrie, idei confuze, incoerente;
- diminuarea sensibilităţii;
- tulburări de vedere, auz;
- tulburări de echilibru;
- tulburări de comportament;
- greţuri, vărsături (datorate gastritei acute alcoolice).

**Coma alcoolică**

- anestezie generală, cu abolirea reflexelor osteotendinoase;
- pupile normale sau midriatice;
- rar convulsii (determinate de hipoglicemia indusă de alcool, mai ales de copii);
- coma profundă duce la moarte prin: insuficienţa respiratorie acută şi insuficienţa circulatorie;
- trezirea din comă este urmată de cefalee, fenomene de gastrită acută, stare de rău general.

**Diagnosticul**

***Nivelul glicemiei*** apreciază hipoglicemia comună copiilor mici.

***Nivelul seric al etanolului*** este în raport direct cu manifestările clinice:

- 100-150 mg/dl – **euforie;**
- 150-200 mg/dl – **confuzie;**
- 200-300 mg/dl – **stupoare şi confuzie;**
- 300-500 mg/dl – **moarte.**

***Hemoleucograma*** poate evidenţia anemie, VSH accelerat.

***Analiza sumarul de urină*** este necesar pentru monitorizarea pH-ului urinar

***Testele biochimice*** – ureea, creatinina, calciu, magneziu şi glucoza, sunt repetate cel puţin o dată la 12 de ore pînă cînd nivelul toxicului a diminuat şi dereglările acido-bazice au fost corijate. În caz de hemodializă testele sunt repetate şi mai frecvent. Nivelurile de electroliţi (kaliu, natriu) trebuie apreciate la fiecare 2-4 ore pînă la corijarea dereglărilor hidroelectrolitice. Testele hepatice – bilirubina şi fracţiile acesteia, ALT, AST, GGTP. Timpul de protrombină şi timpul de tromboplastină parţial activată.

***Nivelurile serice de salicilat şi acetaminofen*** în cazul ingestiei cu tentativă de suicid.

***Nivelul de droguri în urină*** (cocaina, marijuana, benzodiazepine, opiacee) în special la adolescenţi.

***Echilibru acido-bazic şi nivelul de electroliţi***

***Nivelul seric de calciu şi magneziu***, deoarece utilizarea cronică de alcool poate epuiza aceşti cationi.

***Examenul ecografic*** al organelor interne şi al rinichilor poate aprecia leziuni ale ficatului, pancreasului, rinichilor.

***Examenul endoscopic*** pentru a exclude eroziunile, ulceraţiile gastrice.

***Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară*** pentru diagnostic diferenţial.

**Conduita terapeutică în intoxicaţia acută** cu alcool nu este specific, acesta constă în terapia de susţinere. Obiectivele majore sunt restabilirea hipoglicemiei şi depresiei respiratorie.

Corecţia hipoglicemiei se face cu soluţie de dextroză 25%, cîte 2-4 ml/kgc, în asociere cu restabilirea dereglărilor hidroelectrolitice.

În depresia respiratorie survenită în coingestia cu opiacee se indică naloxona.

***Lavajul gastric*** se recomandă, în cazul în care ingerarea a avut loc la 1 oră de la prezentare.

Administrarea preparatului **Enterosgel,** în doze terapeutice dublate sau triplate va condiţiona o ameliorare clinică evidentă.

**ENTEROSGEL** este un adsorbant intetinal şi detoxifiant selectiv pe bază de siliciu organic. După administrare crează o peliculă de gel (structură similară cu cea a mucoasei gastrice) pe tot tractul gastroitestinal (stomac, intestinul subţire şi intestinul gros), peliculă cu rol de protecţie şi de adsorbţie a toxinelor cu masa moleculară medie (100-1000 unitaţi atomice de masă sau g/mol).

*Forma de livrare:*

– tuburi cu pastă 225g.

*Doza:*

< 1 an: 5g/zi;

1 an – 7 ani: 15g/zi, *per os*, în 3 prize;

7 – 12 ani: 30g/zi, *per os*, în 3 prize;

>12 ani: 45g/zi, *per os*, în 3 prize.

*Durata tratamentului:*

– minimum 10-14 zile.

La pacienţii cu abuz de etanol cronic se administrează soluţie tiamină 100mg intravenos/intramuscular, pentru a preveni consecinţele neurologice.

Diureza forţată nu este utilă, deoarece etanol 90% este metabolizat în ficat şi doar 10% este secretat cu urina.

**Complicaţiile**

Pe perioada comei pot aparea o serie de complicaţii: aspirarea maselor vomitante şi asfixia, aspirarea de suc gastric acid şi pneumonie chimică, accidente vasculare cerebrale, traumatisme cerebrale, pancreatita acută.

# Intoxicaţia cu ciuperci

Circa 100 de specii de ciuperci sunt otrăvitoare pentru oameni, iar 15-20 specii sunt letale. Nu există regulă simplă, pentru a distinge ciuperci comestibile de ciuperci otrăvitoare. În mai mult de 95% cazuri intoxicaţia apare ca urmare a identificării eronate a ciupercilor, iar în mai puţin de 5% cazuri, ca rezultat al părerii că la prelucarea termică ciupercile îşi vor modifica proprietăţile.

Severitatea de otrăvire a ciupercilor poate varia în funcţie de locaţia geografică în care se cultivă ciupercile, condiţiile de creştere, cantitatea de toxină, precum şi caracteristicile genetice ale ciupercilor. Fierberea, congelarea nu pot modifica toxicitatea ciupercilor.

Variaţiile clinice depind de susceptibilitatea unui individ şi de prezenţa unor factori favorizanţi, cum ar fi contaminarea şi/sau co-ingestie. În general, copiii, persoanele în vîrstă şi persoanele cu handicap au un risc mai mare de a dezvolta complicaţii grave.

**Epidemiologie**

Intoxicaţiile accidentale au tendinţă sezonieră de apariţie, cel mai frecvent primăvara şi toamna.

Luînd în consideraţie că intoxicaţia cu ciuperci provoacă dereglări minore din partea TGI, fără adresare la medic, incidenţa reală este necunoscută. De obicei acestea sunt cazuri sporadice, şi doar puţine focare sunt raportate.

Asociaţia Americană de Poison Control Centre, 2008 a raportat 5644 (2009 – 5902cazuri) cazuri de intoxicaţie, dintre care doar 2367 au fost tratate în staţionar. Conform distribuţiei de vîrstă, din totalul expunerilor 3144 au fost raportate la copii pînă la 6 ani; 1157 la copii cu vîrsta de 6-19 ani şi 1144 la persoanele cu vîrsta de peste 19 de ani.

Cultivarea ciupercilor furajere este comună în Rusia şi Europa, cu toate acestea, însă cifrele exacte cu privire la incidenţa toxicităţii ciupercilor rămîn neestimate. Focare de otrăvire severă cu ciuperci au înregistrate în Europa, Rusia, Orientul Mijlociu şi Orientul Îndepărtat. În India, aprilie 2008 o epidemie de intoxicaţie cu ciuperci a indus 30 de decese.

Morbiditateai şi mortalitatea depinde de vîrsta pacientului şi de starea generală de sănătate. Copiii, persoanele în vîrstă şi persoanele cu handicap au un risc mai mare de a dezvolta complicaţii grave. Diagnosticul rapid şi tratamentul opurtun, de asemenea, modifică în mod semnificativ rata de mortalitate.

**Tipurile de ciuperci ce pot provoca intoxicaţii:**

- Cyclopeptides (de exemplu, ***Amanita phalloides)*** – hepatotoxice;
- Orellanine şi orelline (ciuperci Cortinarius) – nefrotoxice;
- Acidul Ibotenic şi muscimol ***(A muscaria, A pantherina),*** isoxazoles – sindrom convulsiv;
- Gyromitrin sau monomethylhydrazine ***(Gyromitra ciuperci)*** – hemolitic;
- Muscarinici ***(Inocybe*** şi ciuperci ***Clitocybe)*** – colinergic;
- Coprine ***(Coprinus atramentarius,*** capac de cerneală) – disulfiramlic;
- Psilocibina ***(Psilocybe*** şi ciuperci ***Paneolus,*** ciuperci magice) – hallucinogen;
- Allenic norleucine ***(Amanita smithiana)*** – nefrotoxice;
- Myotoxic ***(Tricholoma equestre)*** – rabdomioliză.

**Anamneza** are un rol important în stabilirea diagnosticului, fără prezenţa ingerării de ciuperci, diagnosticul de intoxicaţie cu ciuperci nu poate fi determinat. Alte întrebări importante pentru evaluarea anamnzei sunt:

- Cantitatea de ciuperci ingerată
- Modul de preparare a ciupercilor (crude, fierte)
- Sursa de ciuperci (aer liber, piață)
- Ora ingestiei
- Timpul parcurs pînă la debutul simptomelor
- Simptomele de debut
- Tratamentul prespitalicesc administrat
- Medicamente administrate în mod regulat, precum și orice altă co-ingestie
- Există și alte persoane ce-au consumat aceleași ciuperci

Ciupercile toxice, în funcție de structura chimică a toxinelor conținute și de mecanismul lor de acțiune, pot fi clasificate în 2 grupe, după perioada de latență (incubație): cu perioadă scurtă și lungă. De reținut, însă că precocitatea debutului intoxicației este invers proporțional cu gravitatea intoxicației.

**Intoxicațiile cu perioadă de latență scurtă** (*Clitocybes, Inocybes, Amanita muscaria, Amanita pantherina, Amanita regalis, Agaricus, Boletus, Rhodophinus, Psillocybes*) – manifestările gastrointestinale apar la 2-3 ore de la ingestie și sunt mai puțin periculoase, realizînd sindromul colinergic, atropinic, resinoidian, halucinator și coprinian.

Sindromul colinergic este produs de numeroase specii ale genului *Inocybe* (*I. brunnea, I. Fastigiata*, mai ales *I. patouillardii*) și unele specii de *Clitocybe* (*C. dealbata, C. candicans, C. cerusata, C. phyllophyla*), *Mycena* (*M. pura, M. rosea*). Aceste specii conțin muscarină cu efecte N-colinomimetice, excitînd receptorii colinergici de tip muscarinic.

**Manifestările clinice** debutează după cîteva minute pînă la 3 ore de la ingestie, prin grețuri, vărsături, dureri epigastrice și ulterior manifestări muscarinice: catar oculo-nazal, mioză, dereglarea văzului, tulburări respiratorii, încărcare bronșică, sialoree, diaree, tremurături intense, transpirație abundentă și bradicardie, cu hipotensiune arterială, prin vasodilatație. Uneori se pot asocia euforia și parestezii.

***Sindromul atropinic*** este provocat de speciile *Amanita*, fiind caracterizat de mai multe sindroame.

***Sindromul muscarian*** este produs de consumul de *Amanita muscaria*, ce conține substanțe toxice ca: muscarina, muscaridina, micoatropina și micotoxina, provocînd intoxicații ale sistemului nervos central. Debutul este bruse, de la 1 pînă la 3 ore după ingestie, prin dereglări gastrointestinale, favorizînd evacuarea rapidă a unei parți din ciupercile ingerate și ulterior urmate de tulburări nervoase: delir (delir muscarian), vesel sau furios, halucinații, însă evoluează fără deces.

***Sindromul panterian*** este produs de *Amanita pantherina* și este similar cu cel descris de *Amanita muscaria*, dar cu o evoluție mai severă, constatîndu-se și cazuri de deces.

***Sindromul narcotidian*** este produs de speciile de *Panaeolus*. Simptomul caracteristic este un efect narcotic, beție, tremurături și o amnezie de moment. În anumite doze produce efecte halucinante.

***Sindromul coprinian*** este provocat de Coprinus antramentarius. Ciuperca devine mai periculoasă atunci cînd se consumă și alcool (imediat sau în zilele ulterioare), simptomele sunt: presiune intracraniană, senzație de căldură, vasodilatație, puls scăzut, respirație dificilă, grețuri, transpirație, vărsături.

***Sindromul resinoidian*** este provocat de numeroase specii de ciuperci toxice (*Agaricus xanthodermus, Boletus satanas, Entoloma lividum, hebeloma crustiliniforme, Hypholoma fasciculare, Lactarius scrobiculatus, Lactarius torminosus, Omphalotus olearius, Ramaria formosa, Russula emetica, Tricholoma pardium*). Toxinele acestora produc iritații ale mucoasei digestive, ce efect similar al purgativelor puternice. Perioada de incubație, de obicei, este scurtă (de la 30 minute pînă la 1h) și rar, lungă (3-8 ore), urmată de : grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, asociate uneori cu stări de depresie, dereglări ale funcțiilor cardiace și dereglări hidroelectrolitice.

***Sindromul halucinator*** este provocat de toxinele conținute în unele specii de ciuperci exotice și unele ciuperci europene din genul

Psillocybes. Manifestările clinice se carcterizează prin dereglări psihice şi intelectuale: tulburări de atenţie şi orientare temporo-spaţială, iluzii vizuale, euforie, rîs nemotivat, depersonalizare, ortografie incorectă; asociate de midriază, bradicardie, hipotensiune arterială, somnolenţă, congestia feţei şi a mîinelor, senzaţie de frig sau de căldură.

**Intoxicaţia cu Amanita**

Intoxicaţia se caracterizează printr-o perioada de latenţă la 6-12 ore de la ingestie (intervalul 6-48 h), în care pacientul este asimptomatic, însă uneori pacienţii pot prezenta manifestări gastrointestinale mai devreme de 6 ore.

La sfîrşitul acestei perioade de latenţă, apare o formă severă de gastroenterită, cu dureri abdominale, vărsături, diaree apoasă abundentă însoţită de deshidratare severă, tulburări electrolitice, şi, rareori, colaps circulator. Această fază, care poate dura 2-3 zile, este urmată de o fază de recuperare aparent caracterizată de o ameliorare clinică aparentă, cu toate acestea, o creştere asimptomatică a nivelului de enzime hepatice semnifică debutul de necroză hepatică.

Sindromul hepatorenal este a treia fază de otrăvire, caracterizată prin icter, hipoglicemie, comă, şi insuficienţă poliorganică, urmată de deces în 50-90% cazuri. Tratamentul opurtun minimalizează mortalitatea sub 10%.

Durata intoxicaţiei cu amatoxin durează de obicei 4-6 zile la copii (6-8 zile la adulţi).

**Gyromitrin**

Fazele iniţiale sunt similare intoxicaţiei cu amatoxin şi se caracterizează printr-o perioada de latenţă de 6-10 ore de la ingestie (în intervalul 3-48 h). La sfîrşitul perioadei de latenţă, pacientul are un debut brusc de dureri de cap, crampe abdominale, vărsături, diaree. Dacă toxina a fost inhalată, primele faze sunt, de obicei, absente şi pacientul poate prezenta toxicitate a SNC în termen de 2 ore de la expunere. Poate fi evidenţiată toxicitate hematologică, renală, hepatică.

Hepatotoxicitatea este marcată de o creştere a nivelurilor transaminazelor, urmate de semne şi simptome de insuficienţă hepatică, şi, rareori, deces.

Recuperarea începe la 2 zile de la debutul simptomelor şi poate dura 5 zile. Un număr mic de pacienţi, pot avea o evoluţie fulminantă, cu o rată a mortalităţii de 2-4%.

**Orellanine**

Debutul se caracterizează prin greaţă uşoară, vărsături şi diaree la 24-48 de ore de la ingestie. Această fază este urmată de o perioadă de latenţă prelungită dela 3 zile pînă la 3 săptămîni. Ulterior apare o sete intensă, poliurie ţi insuficienţă renală. Pacientul poate manifesta şi cefalee, mialgii, crampe musculare, pierderea conştienţei şi convulsii. Dializa este necesară la circa 50% dintre pacienţi, iar moartea poate să apară în 15% din cazuri.

**Psilocibina** debutează prin halucinaţii care dispar în decurs de 2 ore. Cele mai grave cazuri de intoxicaţii apar la copii mici, care în doze mari pot provoca halucinaţii însoţite de febră, convulsii, comă şi deces.

**Muscarinici** se caracterizează prin hipersalivaţie, transpiraţie şi lăcrimare excesivă în termen de 15-30 de minute de la ingestia de ciuperci. In intoxicaţia severă, pacienţii pot avea dureri abdominale, greaţă severă, diaree, vedere înceţoşată. Clinica, în general, dispare în decurs de 2 ore. Moartea este rară, determinată de insuficienţa cardiacă sau respiratorie, în cazurile severe.

**Ibotenic acid/muscimol**

Simptomele apar la 1-2 ore de la ingestia de ciuperci. La copii predomină sindromul glutaminergic, prin hiperactivitate, excitabilitate, iluzii, delir, convulsii, iar la adulţi sindromul GABA-ergic, prin somnolenţă, disforie şi vertij, uneori somn. Perioada de somnolenţă poate alterna între perioadele de hiperactivitate şi delir. Decesul la adulţi este rar, iar, la copii, consumul accidental a unor cantităţi mari de ciuperci pot provoca convulsii, comă şi deces timp de 12 ore.

**Coprine**

Ingestia de coprine generează un metabolit care inhibă dehidrogenaza acetaldehida, astfel intoxicaţia manifestîndu-se doar la asocierea consumului de băuturi alcoolice în termen de 2 ore de la ingestie. Simptomele includ dureri de cap, greaţă, vărsături, hiperemia feţei, dureri în piept,

diaforeză tipică sindromului disulfiram, pe o durată de 2-3 ore.

**Intoxicațiile cu perioadă de latență lungă** (*Gyromitra, Cortinarius și Amanita Phalloides*) – manifestările gastrointestinale apar peste 6 ore, realizînd sindromul gyromitrian sau helvelian, orelanian, faloidian, caracterizîndu-se prin evoluție severă și potențial letal.

***Sindromul giromitrian*** este cauzat de *Gyromitra esculenta*, care se găsește toamna și mai rar iarna în pădurile de conifere. Intoxicația este provocată de monometil-hidrazina, rezultată prin descompunerea giromitrinei, care este toxina principală.

Perioada de incubație este de 10-25 ore, manifestată prin: grețuri, vărsături, dureri abdominale, uneori diaree. Ulterior apare hemoliza intravasculară cu icter, hemoglobinurie și insuficiență renală, în asociere cu insuficiență hepatică acută și dereglări neuropsihice (delir, agitație, crize hipertonice), provocînd în 10-15 cazuri decesul.

***Sindromul orelanian*** este produs de orelanina, orelini, orelininace ce derivă din fotodescompunerea orelaninei. Debutează la 2-17 zile de la ingestie, prin nefrită tubulointerstițială acută cu anurie sau diurezā conservată, asociindu-se semne de hepatită acută toxică și manifestări gastrointestinale. Se caracterizează prin evoluție severă, spre nefrită cronică, iar decesul survenind în 15% din cazuri , uneori după mai multe săptămîni, prin insuficiență renală acută netratată opurtun, prin epurare extrarenală.

***Sindromul faloidian*** apare la consumul de *Amanita phalloides, A. verna* și *A.virosa*, provocînd 90% din otrăvirile mortale cu ciuperci, evoluînd în 4 faze:

*Faza de latență* durează 6-12 ore și este asimptomatică.

*Faza de agresiune* (de la 6 pînă la 24 ore) se caracterizează prin debut brusc, prin semnele unei gastroenterite severe: grețuri, vărsături, diaree apoasă, uneori hemoragică, în asociere cu dureri abdominale severe, sub formă de crampe sau arsură, iar ulterior apare deshidratarea marcată, cu hipotensiune arterială, tahicardie și șoc cu anurie.

*Faza de acalmie sau restabilire aparentă* durează de la 24 la 48 ore, urmată la 3-5 zile, de faza a 4-a.

*Faza parenchimatoasă sau de agravare* (2-5 zile) se caracterizează prin reapariția și accentuarea dereglărilor digestive, asociate cu disfuncție hepatică, renală și miocardică. Decesul fiind provocat de insuficiența hepatică, ulterior hepatitei acute toxice.

**Diagnosticul**

***Testele biochimice*** – urea, creatinina, calciu, magneziu și glucoza, sunt repetate cel puțin o dată la 12 de ore pînă cînd nivelul toxicului a diminuat și dereglările acido-bazice au fost corijate. În caz de hemodializă testele sunt repetate și mai frecvent. Nivelurile de electroliți (kaliu, natriu) trebuie apreciate la fiecare 2-4 ore pînă la corijarea dereglărilor hidroelectrolitice. Testele hepatice – bilirubina și fracțiile acesteia, ALT, AST, GGTP. Timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțial activată.

***Electroliții:*** tulburări electrolitice, cum ar fi hipokaliemie, poate să apară la pacienții cu gastroenterita severa. Hipocalcemia poate să apară cu orellanine-induse de insuficiență renală și la cît gyromitrin și otrăvire amatoxin. Hipofosfatemie pot să apară cu amatoxin și otrăvire gyromitrin, mai ales la copii.

***Hemoleucograma*** apreciază anemia secundară, ca urmare a hemoragiei, în gastroenterita hemoragică sau ca urmare a hemolizei. Uneori poate fi apreciată methemoglobinemie, în intoxicațiile gyromitrină

***Creatinfosfokinaza*** – nivelul crescut constituie o manifestare de rabdomioliză, observată în intoxicațiile cu *Tricholoma* și *Russula.*

***Nivelul seric al altor toxice.*** La toți pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă trebuie evaluat nivelul seric de acetaminofen, iar la pacienții cu comă se efectuează screening-ul toxicologic pentru barbiturice, benzodiazepine, opiacee și alcool.

***Examenul ecografic*** al organelor interne și al rinichilor poate aprecia leziuni ale ficatului, pancreasului, rinichilor.

***Examenul radiologic al cutiei toracice*** remarcă infiltrate bilaterale reticulonodulare induse bronhoalveolita alergică; poate

dezvălui şi prezenţa pneumoniei de aspiraţie sau edem pulmonar.

***Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară a creierului*** este indicată la toţi pacienţii cu encefalopatie în scopul de a exclude patologia organică.

***Electrocardiograma*** poate dezvălui semne de hiperkaliemie, induse de insuficienţa renală.

***Examenul histologic al ficatului*** poate aprecia leziuni hepatocelulare difuze sau degenerescenţă grasă a ficatului, cu necroză extinsă în zona centrală şi hemoragie centrolobulară.

***Examenul histologic al rinichilor*** remarcă nefrită interstiţială.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu: encefalopatia hepatică, alergiile alimentare, intoxicaţia alimentară, gastroenterita bacteriană sau virală, intoxicaţia cu halucinogene, sindromul hepatorenal, hepatotoxicitatea izoniazidică, şoc septic, hemoragic.

**Tratamentul** intoxicaţiilor acute cu ciuperci este în funcţie de sindromul clinic indus.

**Intoxicaţiile cu perioadă de latenţă scurtă**

***Sindromul colinergic.*** Tratamentul de elecţie este administrarea sulfatului de atropină, subcutanat sau intramuscular, în doze de 0,5 mg la 4 ore sau 1 mg în cazuri severe, pînă la dispariţia sindromului colinergic (circa în 12-24ore) şi respectiv apariţia semnelor de atropinizare.

Lavajul gastric se efectuează în cazul ingerării unor cantităţi mari de ciuperci, de preferinţă este administrarea Enterosgelului, enterosorbent cu acţiune selectivă.

Reechilibrarea hidro-electrolitică la necesitate (vezi „Deshidratarea şi dereglările echilibrului hidric, electrolitic şi acido-bazic").

***Sindromul atropinic.*** Lavaj gastric, sedarea pacientului prin administrare de Diazepam, Clorpromazina. Manifestările gastrointestinale sunt ameliorate de administrarea de: antiemetice, antispastice. Este importantă reechilibrarea hidro-electrolitică şi **nu se administrează atropina.**

***Sindromul halucinator.*** Lavaj gastric, se administrează neuroleptice majore din categoria Fenotiazine: Clorpromazina (1-2 mg/kgc) şi din grupa Butirfenone: Haloperidon (0,05 mg/kgc).

***Sindromul resinoidian.*** Lavaj gastric, urmat de purgative saline (în lipsa vărsăturilor sau diareii), antivomitive, antidiareice, antispastice şi reechilibrare hidro-electrolitică.

**Intoxicaţiile cu perioadă de latenţă lungă**

***Sindromului Gyromitrian.*** Tratamentul simptomatic prevede administrarea albastrului de metilen, pentru îndepartarea methemoglobinemiei (MetHb). Se instituie hemoliza precoce prin exsanguinotransfuzie. Sindromul convulsiv se cupează prin adminstrarea de Diazepam. Tratamentul de susţinere prevede reechilibrarea hidro-electrolitică.

***Sindromul crenalian.*** Tratamentul constă în efectuarea hemodializei.

***Sindromul faloidian.*** Lavaj gastric (tardiv efectuat este ineficient), reechilibrare hidro-electrolitică şi acido-bazică, antiemetice. Tratamentul hipertensiunii arteriale constă în corecţia volemică cu sol. Dextran70, albumină, sînge izogrup.

Diminuarea potenţei toxice din tractul gastrointestinal se face prin folosirea de enterosorbenţi (**Enterosgel**) asociate cu antibiotice cu tropism intestinal: Streptomicina, Nitrofurantoin, Furazolidon.

**ENTEROSGEL** este un adsorbant intetinal şi detoxifiant selectiv pe bază de siliciu organic. După administrare crează o peliculă de gel (structură similară cu cea a mucoasei gastrice) pe tot tractul gastroitestinal (stomac, intestinul subţire şi intestinul gros), peliculă cu rol de protecţie şi de adsorbţie a toxinelor cu masa moleculară medie (100-1000 unitaţi atomice de masă sau g/mol).

*Forma de livrare:*

– tuburi cu pastă 225g.

*Doza:*

< 1 an: 5g/zi;

1 an – 7 ani: 15g/zi, *per os*, în 3 prize;

7 – 12 ani: 30g/zi, *per os*, în 3 prize;

>12 ani: 45g/zi, *per os*, în 3 prize.

*Durata tratamentului:*

– minimum 10-14 zile.

***Notă!*** Însă, doza şi perioada de administrare a ***Enterosgelului*** se poate dubla sau tripla.

# Intoxicaţia cu pesticide

Termenul de *pesticide* reuneşte substanţele chimice utilizate pentru combaterea dăunătorilor în agricultură. Pesticidele organofosforicele şi organocloratele au toxicitatea cea mai mare şi produc cele mai multe intoxicaţii acute accidentale.

**Pesticidele organofosforice** cele mai utilizate sunt alkilfosfaţii (parathionul), alkilpirofosfaţii şi fosforamidele.

**Metabolismul toxicului.** Pesticidele organofosforice se absorb în organism prin piele, prin conjunctive, prin tractul gastrointestinal şi cel respirator, ulterior se leagă de proteinele plasmatice şi sunt tranformate prin oxidare la nivel microsomal în produşi cu toxicitate mult mai mare. Degradarea organofosforicelor pătrunse în organism se face pe cale hidrolitică şi oxidativă în ficat şi rinichi. Organofosforicele acţionează prin inhibiţia colinesterazei din sistemul nervos, muşchi şi eritrocite. Prin inactivarea colinesterazei are loc acumulare de acetilcolină, care este neurotransmiţător la nivelul sistemului nervos central şi periferic. Periferic, acetilcolina acţionează la nivelul joncţiunii neuromusculare şi a ganglionilor autonomi (unde predomină receptorii nicotinici) şi la nivelul sinapselor parasimpatice postganglionare (unde predomină receptorii muscarinici). La nivelul sistemului nervos central sunt prezenţi atît receptori nicotinici cît şi muscarinici.

*Doza letală* de parathion la copii este de pînă la 0,1 mg/kgc, iar la adult este 4 mg/kgc.

**Manifestările clinice** debutează între 5 minute şi 3 ore de la expunerea la toxic, în funcţie de doza şi tipul toxicului, şi sunt reprezentate de toxidromul muscarinic, nicotinic şi nervos central.

*Toxidromul muscarinic*: diminuarea acuităţii vizuale prin tulburări de acomodare, mioză, lăcrimare, sialoree, rinoree, greţuri, vărsături, diaree, colici abdominale, transpiraţii, hipersecreţie bronşică, bronhospasm, laringospasm, hipotensiune arterială, bradicardie şi colaps.

*Toxidromul nicotinic:* astenie, slăbiciune musculară, fibrilaţii şi crampe musculare locale, convulsii tonico-clonice, contractură generalizată şi, în fază avansată, paralizia musculaturii scheletice şi paralizia diafragmatică.

*Toxidromul nervos central*: nelinişte, hiperexcitabilitate, ameţeli, cefalee, adinamie, depresie, somnolenţă sau insomnii, tulburări de echilibru, convulsii şi comă.

Succesiunea manifestărilor clinice este condiţionată de poarta de intrare a toxicului în organism, cele pulmonare apar primele cînd toxicul a pătruns pe cale respiratorie, iar cele gastrointestinale atunci cînd toxicul a fost ingerat. Dacă absorbţia s-a făcut transcutanat, iniţial se produc tulburări locale (sudoraţie, spasm, fasciculaţii musculare) fără semne de iritaţie a pielii.

În funcţie de evoluţia clinică a manifestărilor clinice, tabloul clinic poate fi variat, realizînd forme clinice uşoare, moderate şi severe.

- *forma uşoară* – astenie, cefalee, lăcrimare, rinoree şi bronhospasm moderat, mioza.
- *forma moderată* – astenia şi cefaleea este mai intensă, dispnee expiratorie progresivă, hipersecreţie bronşică, uneori edem pulmonar, hipertensiune arterială şi bradicardie, mioză, hiperemie conjunctivală, lăcrimare, hipersalivaţie, fibrilaţii musculare la nivelul feţei şi al extremităţilor.
- *forma gravă* – pacientul este confuz, obnubilat sau comatos, cu incontinenţă de fecale şi urină, contracturi musculare tonicoclonice epileptiforme şi ulterior, se adaugă tulburări cardiace de ritm şi de conducere. Paralizia musculaturii

respiratorii, bronhospasmul şi hipersecreţia bronşică conduc la insuficienţă respiratorie acută severă.

**Diagnosticul** se stabileşte pe baza anamnezei luate de la bolnav sau anturaj, a simptomatologiei clinice şi a scăderii activităţii colinesterazice eritrocitare. Majoritatea intoxicaţilor au miros de usturoi, care devine mai accentuat în timpul spălăturii gastrice. O valoare diagnostică deosebită are proba terapeutică cu atropină şi reactivatori ai colinesterazei. Dacă mioza, hipersecreţia bronşică şi fasciculaţiile musculare dispar sau se atenuează după administrarea de atropină, diagnosticul este cert, pe cînd apariţia semnelor de atropinizare după doza iniţială de atropină exclude diagnosticul de intoxicaţie cu substanţe organofosforice.

În convalescenţă, bolnavii pot prezenta tulburări nervoase şi psihice (iritabilitate, oboseală, scăderea memoriei) timp de săptămîni.

**Tratamentul** de urgenţă constă în administrarea atropinei, ce antagonizează semnele centrale şi muscarinice prin blocarea receptorilor muscarinici, dar fără efect asupra simptomelor nicotinice.

Atropina 0,05mg/kgc, *i/v* repetată la fiecare 5-10 minute.

Atropinizarea se continuă pînă la apariţia semnelor de atropinizare (uscăciunea gurii, midriază, tahicardie) sau pînă la dispariţia semnelor colinergice. Este important de reţinut că dozele de atropină sunt de 5-10 ori mai mari decît dozele terapeutice uzuale.

La medicaţia antidot se asociază administrarea de pseudocolinesterază exogenă prin plasmă sau concentrat liofilizat de enzimă din plasma umană, urmărindu-se legarea toxicului absorbit pentru protejarea acetilcolinesterazei endogene. Se consideră că prin aceasta s-ar putea reduce numărul recăderilor sau s-ar putea scurta durata tulburărilor, deşi atitudinea este controversată.

Se practică decontaminare în funcţie de poarta de intrare. în formele uşoare şi medii cu cale de pătrundere digestivă se procedează la decontaminare gastrică şi administrare de **Enterosgel,** imediat după administrarea primei doze de antidot, în formele grave spălătura gastrică se face după intubaţie traheală cu sondă prevăzută cu manşetă gonflabilă. În intoxicaţiile de contact se îndepărtează îmbrăcămintea îmbibată cu substanţe toxice şi se face spălarea pielii cu apă, timp de cel puţin 15 minute.

În tratamentul IA cu anticolinesterazice sunt contraindicate unele medicamente ca morfina, barbituricele, fenotiazinele, metilxantinele, furosemidul şi acidul etacrinic.

**Pesticidele organoclorate** includ insecticidele: diclor-difenil-tricloretanolul (DDT), hexaclorciclohexanul, lindanul, clordanul, hepatoclorul şi toxafenul şi substanţele fungicide sau alte substanţe sinergice, administrate în tratamentul unor parazitoze umane (unguentul lindan în scabie).

**Metabolismul.** Calea de pătrunde poate fi orală, respiratorie sau prin tegumente. Cu mare stabilitate chimică, rămîn mult timp în culturile de plante tratate şi se acumulează în carnea şi grăsimea animalelor şi a omului hrănit cu aceste produse vegetale. DDT şi toxafenul, eliminîndu-se din organism prin lapte, pot pătrunde prin acest aliment în organismul sugarilor.

**Manifestările clinice** în IA cu insecticide organoclorate sunt gastrointestinale şi cu acţiune asupra sistemului nervos central şi periferic.

***Intoxicaţiile acute*** se manifestă prin greţuri, vărsături, uneori diaree, mioză, vertij, tahicardie, respiraţie superficială, apnee, distensie abdominală, fasciculaţii musculare, hiperreactivitate osteotendinoasă, comă, spasme tonicoclonice şi convulsii. în intoxicaţia cu clordan, fenomenele de hiperexcitabilitate nervoasă alternează cu cele de depresie.

***Intoxicaţia cronică*** produsă prin pătrunderea în organism a unor doze mai mici în mod repetat, produce necroză hepatocelulară, degenerescenţă tubulorenală, sindrom hemoragipar, edem cerebral şi spinal. Expunerea repetată la lindan poate produce agranulocitoză sau anemie aplastică.

Hexaclorciclohexanul şi lindanul nu se cumulează şi nu produc intoxicaţie cronică.

**Tratamentul** este similar terapiei IA cu pesticide organofosforice, iar administrarea adrenalinei sau a altor amine simpaticomimetice este contraindicată deoarece pot precipita fibrilaţia ventriculară.

# TESTE DE EVALUARE

## Esofagul

**1. CM. Care sunt strîmtorile fiziologice ale esofagului:**
A. cricoidiană
B. bronhoaortică
C. diafragmatică
D. cervicală
E. hilară

**2. CM. Care sunt factorii ce determină RGE:**
A. *clearance*-ul esofagian
B. disfuncţia SEI
C. disfuncţia sfincterului esofagian superior
D. disfuncţia gastrică
E. *clearance*-ul gastric

**3. CS. Ce este refluxul gastroesofagian patologic:**
A. refluările ce apar la sugari după 2-3 luni de viaţă şi sunt adesea însoţite de vărsături
B. refluările ce apar la sugarii sănătoşi în primele 2-3 luni de viaţă şi rareori sunt însoţite de vărsături
C. este refluarea conţinutului gastric în esofag asociată altor maladii
D. refluarea periodică sau permanentă a conţinutului gastric în esofag
E. leziunea esofagului indusă de boala de reflux gastroesofagian

**4. CM. Care sunt factorii etiologici ai refluxului gastroesofagian patologic:**
A. alimentar
B. mecanic
C. medicamentos
D. psihoemoţional
E. patologii asociate

**5. CM. Care sunt manifestările clinice digestive în BRGE:**
A. regurgitaţii, vome
B. pirozis
C. odinofagie, disfagie
D. hipersalivaţie
E. diaree

**6. CS. Care sunt manifestările clinice extradigestive în BRGE, cu excepţia:**
A. respiratorii
B. cardiace
C. neurocomportamentale
D. ORL
E. renale

**7. CM. Ce apreciază examenul endoscopic în BRGE:**
A. gradul de afectare a mucoasei esofagiene
B. răspîndirea procesului esofagian
C. metaplazia Barrett

D. răspunsul la tratamentul administrat
E. pH esofagian timp de 24 ore sau de minim 18 ore

**8. CS. Care este diagnosticul diferenţial BRGE, cu excepţia:**
A. hemoragia digestivă
B. stenoza hipertrofică de pilor, spasmul pilloric
C. hernia gastrică transhiatală
D. ulcerul gastric şi duodenal
E. colica renală

**9. CM. Care este conduita terapeutică în BRGE:**
A. calmarea părinţilor, regimul igienodietetic, terapia posturală
B. transplant de esofag
C. tratamentul medicamentos
D. chirurgia antireflux
E. plastia esofagului

**10. CS. Care este cea mai frecventă esofagită acută:**
A. esofagita mecanică
B. esofagita corozivă
C. esofagita alergică
D. esofagita medicamentoasă
E. esofagita infecţioasă

**11. CS. Care este conduita terapeutică iniţială în esofagita corozivă:**
A. neutralizarea substanţei ingerate
B. calmare şi sedare
C. echilibrarea statutului hidroelectrolitic şi acido-bazic
D. terapia antiinflamatoare şi antiexudativă
E. antibioticoterapie

**12. CM. Ce medicamente induc esofagita medicamentoasă:**
A. tetraciclina
B. doxiciclina
C. aspirina
D. vitamina A
E. maalox

**13. CM. Ce viruşii sunt implicaţi în esofagita virală:**
A. *Herpes simplex*
B. *Citomegalovirus*
C. *Rotavirus*
D. *Helicobacter pylori*
E. *Micoplasma*

**14. CS. Ce favorizează dezvoltarea esofagitei micotice:**
A. *Candida albicans*
B. *Herpes simplex*
C. antimicoticele
D. *Citomegalovirus*
E. antibioticoterapia

**15. CS. Ce este esofagul Barrett:**

A. inflamaţia acută sau cronică a mucoasei esofagului
B. o afecţiune metaplazică a esofagului, de tip gastric cît şi intestinal, indus de boala de refluxul gastroesofagian
C. refluarea conţinutului gastric în esofag în urma creşterii presiunii intragastrice şi deschiderii cardiei
D. refluarea în mod lent, ca regulă în decubit a unei părţi din conţinutul stomacului
E. fisurarea longitudinală a mucoasei la nivelul joncţiunii esogastrice

**16. CS. Care sunt examinările de diagnostic în esofagul Barrett:**
A. examenul endoscopic
B. examenul histologic
C. pH-metria
D. scintigrafia
E. examenul endoscopic şi histologic

**17. CS. Ce este sindromul Mallory-Weiss:**
A. o afecţiune metaplazică a esofagului, de tip gastric cît şi intestinal, indus de boala de refluxul gastroesofagian.
B. inflamaţia acută sau cronică a mucoasei esofagului.
C. refluarea conţinutului gastric în esofag în urma creşterii presiunii intragastrice şi deschiderii cardiei
D. refluarea în mod lent, ca regulă în decubit a unei părţi din conţinutul stomacului,
E. fisurarea longitudinală a mucoasei la nivelul joncţiunii esogastrice

**18. CM. Care sunt manifestările clinice specifice în sindromul Mallory-Weiss:**
A. hematemeză
B. melenă
C. dureri abdominale
D. diaree
E. constipaţie

**19. CM. Care este etiologia sindromul Mallory-Weiss:**
A. boala de reflux gastroesofagian
B. mucoviscidoza
C. ciroză hepatică
D. hernie hiatală
E. boala celiacă

**20. CM. Care sunt manifestările digestive în polipul esofagian:**
A. pirozis
B. asfixie
C. regurgitaţii acide
D. durere retrosternală
E. retard ponderal

## Stomacul

**1. CM. Care sunt funcţiile stomacului:**
A. secretorie
B. de deglutiţie
C. motorie
D. depozitare
E. absorbţie

**2. CM. Care sunt glandele gastrice:**

A. cardiale
B. fundice
C. pilorice
D. exocrine
E. endocrine

**3. CM. Care sunt formele speciale de gastrită cronică:**

A. gastrita limfocitară
B. flegmonoasă
C. gastrita eozinofilică
D. gastrita granulomatoasă
E. atrofică

**4. CM. Care sunt manifestări clinice ale tipului clasic de gastrită:**

A. dureri abdominale
B. flatulență
C. eructații
D. greață
E. vomă postprandial

**5. CM. Care sunt manifestări clinice ale tipului non-clasic de gastrită:**

A. dureri epigastrice
B. senzație de plenitudine,
C. senzație de sațietate în timpul sau imediat după mese,
D. eructații
E. flatulență

**6. CS. Care gastrită asociază ascita și edemele:**

A. gastrita Menetrier
B. gastrita cu HP
C. gastrita cronică granulomatoasă
D. gastrita erozivă
E. gastrita atrofică

**7. CS. Care gastrită asociază urticaria, bronșita spastică, astmul:**

A. gastrita Menetrier
B. gastrita cu HP
C. gastrita cronică eozinofilică
D. gastrita erozivă
E. gastrita atrofică

**8. CS. Care gastrită asociază starea toxică și abdomenul acut:**

A. gastrita acută
B. gastrita cronică granulomatoasă
C. gastrita erozivă
D. gastrita flegmonoasă
E. gastrita atrofică

**9. CS. Care gastrită asociază sialoreea și ulcerații buco-faringiene:**

A. gastrita Menetrier
B. gastrita chimică

C. gastrita cronică eozinofilică
D. gastrita erozivă
E. gastrita atrofică

**10. CM. Care este tratamentul gastritei cu AINS:**
A. prostaglandine (*Mizoprostol*)
B. antivirale
C. IPP
D. antiacide
E. antimicotice

**11. CS. Care este complicaţia cea mai frecventă în gastrita acută erozivă/hemoragică:**
A. perforaţia
B. peritonita
C. sindrom febril
D. hepatomegalie
E. anemia fierodeficitară

**12. CM. Care sunt testele invazive de diagnostic a infecţiei cu H. Pylori:**
A. examenul serologic
B. examenul histologic
C. culturi pe medii îmbogăţite
D. testul rapid al ureazei
E. amplificarea genică prin reacţie de polimerizare în lanţ (PCR)

**13. CM. Care sunt testele neinvazive de diagnostic a infecţiei cu H. Pylori:**
A. examenul serologic
B. testul respirator cu uree marcata cu $^{13}C$
C. determinarea antigenului fecal
D. examenul histologic
E. amplificarea genică prin reacţie de polimerizare în lanţ (PCR)

**14. CS. Care este durata eradicării infecţiei cu *H. pylori*:**
A. 5 zile
B. 7 zile
C. 14 zile
D. 4 săptămîni
E. 10 zile

**15. CM. Care sunt manifestările clinice în gastrita atrofică autoimună:**
A. osoase
B. hematologice
C. gastrointestinale
D. neurologice
E. oculare

**16. CS. Care manifestări clinice predomină în gastropatia de reflux?**
A. dureri epigastrice
B. flatulenţă
C. diaree
D. vărsături cu bilă
E. eructaţii

**17. CM. Cu ce maladii poate fi asociată gastrita cronică granulomatoasă:**

A. boala Crohn
B. granulomatoza Wegener
C. tuberculoza
D. histoplasmoza
E. boala Whipple

**18. CS. Ce este gastrita eozinofilică:**

A. inflamaţia mucoasei stomacale, cu predominarea infiltratului limfocitar
B. afectarea mucoasei stomacului, fără hiperplazie şi substrat inflamator
C. inflamaţia mucoasei stomacale, cu predominarea infiltratului eozinofilic
D. inflamaţia mucoasei stomacale, cu predominarea infiltratului neutrofilic
E. afectarea mucoasei stomacului, fără hiperplazie şi substrat inflamator

**19. CS. Cum evoluează ulcerul la copiii mici:**

A. insidios, cu inapetenţă, greţuri, vărsături, senzaţii de presiune epigastrică, balonare
B. asimptomatic
C. acut, cu dureri periombilicale şi/sau epigastrice, asociate cu manifestările copilului mic
D. poate fi atît violent, cît şi insidios, în funcţie de factorul etiologic
E. cu dominarea durerii abdominale, concomitent cu inapetenţă, greţuri, vărsături

**20. CS. Cum evoluează ulcerul la copiii mari:**

A. insidios, cu inapetenţă, greţuri, vărsături, senzaţii de presiune epigastrică, balonare
B. asimptomatic
C. acut, cu dureri periombilicale şi/sau epigastrice, asociate cu manifestările copilului mic
D. poate fi atît violent, cît şi insidios, în funcţie de factorul etiologic
E. cu dominarea durerii abdominale, concomitent cu inapetenţă, greţuri, vărsături

**21. CS. Cum evoluează ulcerul la adolescenţi:**

A. insidios, cu inapetenţă, greţuri, vărsături, senzaţii de presiune epigastrică, balonare
B. asimptomatic
C. acut, cu dureri periombilicale şi/sau epigastrice, asociate cu manifestările copilului mic
D. poate fi atît violent, cît şi insidios, în funcţie de factorul etiologic
E. cu dominarea durerii abdominale, concomitent cu inapetenţă, greţuri, vărsături

**22. CS. La cît timp se repetă examenul endoscopic în ulcerul gastric sau duodenal:**

A. 2 săptămîni
B. 3 săptămîni
C. 4 săptămîni
D. 5 săptămîni
E. 6 săptămîni

## Vezicula biliară

**1. CM. Care sunt căile biliare extrahepatice:**

A. vezicula biliară
B. canalul hepatic drept
C. calea biliară principală (hepato-coledocul)
D. canalul hepatic stîng
E. colectorul segmentar

**2. CM. Care sunt funcţiile veziculei biliare:**

A. de masticaţie
B. funcţia de concentrare a bilei
C. de secreţie
D. de deglutiţie
E. de absorbţie

**3. CM. Care sunt factorii ce favorizează staza biliară:**
A. dereglările de motricitate ale veziculei biliare
B. refluxul gastroesofagian
C. anomaliile colecistului
D. calculii biliari
E. calculii renali

**4. CM. Care sunt căile de infectare a veziculei biliare în colecistita acută:**
A. hematogenă
B. enterogenă
C. limfogenă
D. ascendentă
E. directă

**5. CM. Care sunt manifestările clinice tipice ale colecistitei acute:**
A. debut subit, de regulă în plină sănătate
B. regurgitaţii, vărsături
C. febră de pînă la 38-40°C sau subfebrilitate
D. dureri abdominale colicative, diaree
E. dureri abdominale intense, localizate difuz sau în rebordul costal drept

**6. CS. Ce este semnul Ortner:**
A. durere la percuţie pe rebordul costal drept
B. prezenţa durerii în regiunea hipocondrului drept, atunci cînd bolnavul se ridică în vîrful degetelor şi se lasă brusc pe talpă
C. intensificarea durerii în inspir la palpare în punctul veziculei biliare
D. apariţia durerii la percuţie în regiunea hipocondrului drept
E. accentuarea durerii în hipocondrul drept la presiunea peretelui abdominal pe dreapta, în timpul inspirului profund

**7. CS. Ce este semnul Aizenberg II:**
A. durere la percuţie pe rebordul costal drept
B. intensificarea durerii în inspir la palpare în punctul veziculei biliare
C. apariţia durerii la percuţie în regiunea hipocondrului drept
D. prezenţa durerii în regiunea hipocondrului drept, atunci cînd bolnavul se ridică în vîrful degetelor şi se lasă brusc pe talpă
E. accentuarea durerii în hipocondrul drept la presiunea peretelui abdominal pe dreapta, în timpul inspirului profund

**8. CS. Ce este semnul Kehr:**
A. durere la percuţie pe rebordul costal drept
B. intensificarea durerii în inspir la palpare în punctul veziculei biliare
C. apariţia durerii la percuţie în regiunea hipocondrului drept
D. prezenţa durerii în regiunea hipocondrului drept, atunci cînd bolnavul se ridică în vîrful degetelor şi se lasă brusc pe talpă
E. accentuarea durerii în hipocondrul drept la presiunea peretelui abdominal pe dreapta, în timpul inspirului profund

**9. CS. Ce este semnul Lepehne:**

A. apariţia durerii la percuţie în regiunea hipocondrului drept
B. durere la percuţie pe rebordul costal drept
C. intensificarea durerii în inspir la palpare în punctul veziculei biliare
D. prezenţa durerii în regiunea hipocondrului drept, atunci cînd bolnavul se ridică în vîrful degetelor şi se lasă brusc pe talpă
E. accentuarea durerii în hipocondrul drept la presiunea peretelui abdominal pe dreapta, în timpul inspirului profund

**10. CS. Ce este semnul Murphy:**

A. durere la percuţie pe rebordul costal drept
B. intensificarea durerii în inspir la palpare în punctul veziculei biliare
C. apariţia durerii la percuţie în regiunea hipocondrului drept
D. prezenţa durerii în regiunea hipocondrului drept, atunci cînd bolnavul se ridică în vîrful degetelor şi se lasă brusc pe talpă
E. accentuarea durerii în hipocondrul drept la presiunea peretelui abdominal pe dreapta, în timpul inspirului profund

**11. CM. Care sunt criteriile ecografice majore în colecistita acută:**

A. îngroşarea peretelui veziculei > 3 mm
B. dedublarea peretelui colecistului
C. edemul mucoasei
D. lichid sau fluid în jurul colecistului în caz de perforaţie sau exudat
E. semnul Murphy pozitiv la trecerea sondei peste loja vezicală

**12. CM. Care sunt criteriile ecografice minore în colecistita acută:**

A. distensia colecistului > 5 cm în diametru transversal
B. dedublarea peretelui colecistului
C. edemul mucoasei
D. lichid sau fluid în jurul colecistului în caz de perforaţie sau exudat
E. stază biliară

**13. CS. Pe ce criterii este bazat diagnosticul ecografic al colecistitei acute:**

A. 2 criterii majore *sau* 1 criteriu major şi 2 criterii minore
B. 1 criterii majore *sau* 1 criteriu major şi 2 criterii minore
C. 2 criterii majore *sau* 1 criteriu major şi 1 criterii minore
D. 1 criterii majore *sau* 1 criteriu major şi 1 criterii minore
E. nici un criteriu

**14. CM. Care sunt principiile terapeutice iniţiale în colecistita acută:**

A. repaus la pat, cu aplicarea pungii de gheaţă pe rebordul costal drept
B. terapie antalgică şi antispastică
C. terapie de rehidratare conform principiilor generale
D. terapie antibacteriană
E. la necesitate – antipiretice

**15. CS. Cum evoluează durerea în litiaza biliară, la sugari şi copiii mici:**

A. durere colicativă, severă, intensă, surdă, sîciitoare, difuză, apăsătoare, nedeterminată
B. durere ce se ameliorează postprandial
C. este percepută ca colică abdominală sau disconfort abdominal

D. durere ce se ameliorează la efort fizic
E. nu acuze dureri

**16. CS. Cum evoluează durerea în litiaza biliară, la copii mari:**
A. durere ce se ameliorează postprandial
B. percepută ca colică abdominală sau disconfort abdominal
C. durere ce se ameliorează la efort fizic
D. nu acuze dureri
E. durere colicativă, severă, intensă, surdă, sîcîitoare, difuză, apăsătoare, nedeterminată

**17. CM. Care sunt etapele evolutive ale litiazei biliare:**
A. litogeneza
B. litotriția
C. calculi biliari asimptomatici
D. calculi biliari simptomatici, prin episoade de colici biliare
E. complicațiile colelitiazei

**18. CS. Care este doza recomandată de acid ursodeoxicolic, în litiaza biliară:**
A. 4-6 mg/kgc/zi, *per os*, 3 prize
B. 8-10 mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză, seara
C. 10-12 mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză, seara
D. 15 mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză, seara
E. 20 mg/kgc/zi, *per os*, 1 priză, seara

**19. CM. Care sunt indicatorii precoce ai colestazei:**
A. FA
B. bilirubina
C. GGTP
D. 5-NT
E. ALT

**20. CS. Ce este sindromul Caroli:**
A. ectazia doar a ductelor biliare mari
B. un grup de afecțiuni genetice, exprimate prin deficitul sintezei acizilor biliari primari cu concentrarea acizilor biliari atipici
C. un grup de afecțiuni, datorate unor mutații ale genelor, responsabile de codificarea sintezei proteinelor membranei transportului canalicular
D. ectazia canalelor biliare mari și mici, asociat frecvent cu fibroza hepatică congenitală
E. un grup heterogen de afecțiuni transmise autosomal-recesiv, cu dereglarea sintezei bilei și colestază intrahepatică

**21. CS. Ce este colestaza familială intrahepatică progresivă:**
A. ectazia doar a ductelor biliare mari
B. un grup de afecțiuni genetice, exprimate prin deficitul sintezei acizilor biliari primari cu concentrarea acizilor biliari atipici
C. un grup de afecțiuni, datorate unor mutații ale genelor, responsabile de codificarea sintezei proteinelor membranei transportului canalicular
D. ectazia canalelor biliare mari și mici, asociat frecvent cu fibroza hepatică congenitală
E. un grup heterogen de afecțiuni transmise autosomal-recesiv, cu dereglarea sintezei

bilei şi colestază intrahepatică

**22. CM. Care sunt medicamnetele implicate în colestaza medicamentoasă:**

A. antibacteriene
B. AINS
C. anticonvulsivante şi antidepresive
D. hipoglicemiante
E. antitiroidiene

**23. CS. Ce este sindromul Alagille:**

A. un grup de afecţiuni genetice, exprimate prin deficitul sintezei acizilor biliari primari cu concentrarea acizilor biliari atipici
B. un grup de afecţiuni, datorate unor mutaţii ale genelor, responsabile de codificarea sintezei proteinelor membranei transportului canalicular
C. o anomalie ereditară, autosomal – dominantă, cu afectare multisistemică: colelitiază, cardiovasculară, em-briotoxon posterior ocular, dismorfism facial, anomalii vertebrale, renale şi ale sistemului nervos
D. ectazia canalelor biliare mari şi mici, asociat frecvent cu fibroza hepatică congenitală
E. un grup heterogen de afecţiuni transmise autosomal-recesiv, cu dereglarea sintezei bilei şi colestază intrahepatică

**24. CS. Ce este sindromul Crigler-Najjar tip I:**

A. anomalie autosomal–recisivă, caracterizată prin reducerea marcată a acivităţii glucuroniltrasferazei, determinată prin mutaţii ale genei UGT1A1
B. anomalie autosomal–recisivă, caracterizată prin absenţa totală a acivităţii glucuroniltras-ferazei, determinată de mutaţii ale genei UGT1A1
C. anomalie ereditară, autosomal–dominantă, cu afectare multisistemică: colelitiază, cardiovasculară, embriotoxon posterior ocular, dismorfism facial, anomalii vertebrale, renale şi ale sistemului nervos
D. anomalie autosomal–dominantă, cu deficit parţial de bilirubin–uridin–glucuronil–transferaza
E. anomalie ereditară, caracterizată prin afectarea excreţiei bilirubinei conjugate (directe)

**25. CS. Ce este sindromul Crigler - Najjar tip II:**

A. anomalie autosomal–recisivă, caracterizată prin absenţa totală a acivităţii glucuroniltras-ferazei, determinată de mutaţii ale genei UGT1A1
B. anomalie autosomal–recisivă, caracterizată prin reducerea marcată a acivităţii glucuroniltrasferazei, determinată prin mutaţii ale genei UGT1A1
C. anomalie ereditară, autosomal–dominantă, cu afectare multisistemică: colelitiază, cardiovasculară, embriotoxon posterior ocular, dismorfism facial, anomalii vertebrale, renale şi ale sistemului nervos
D. anomalie autosomal–dominantă, cu deficit parţial de bilirubin–uridin–glucuronil–transferaza
E. anomalie ereditară, caracterizată prin afectarea excreţiei bilirubinei conjugate (directe)

**26. CS. Ce este sindromul Gilbert:**

A. anomalie autosomal–recisivă, caracterizată prin absenţa totală a acivităţii glucuroniltras-ferazei, determinată de mutaţii ale genei UGT1A1
B. anomalie autosomal–recisivă, caracterizată prin reducerea marcată a acivităţii

glucuroniltrasferazei, determinată prin mutații ale genei UGT1A1
C. anomalie ereditară, autosomal–dominantă, cu afectare multisistemică: colelitiază, cardiovasculară, embriotoxon posterior ocular, dismorfism facial, anomalii vertebrale, renale și ale sistemului nervos
D. anomalie ereditară, caracterizată prin afectarea excreției bilirubinei conjugate (directe)
E. anomalie autosomal–dominantă, cu deficit parțial de bilirubin–uridin–glucuronil–transferaza

**27. CS. Ce este sindromul Dubin - Johnson:**
A. anomalie ereditară, caracterizată prin afectarea excreției bilirubinei conjugate (directe)
B. anomalie autosomal–recisivă, caracterizată prin absența totală a acivității glucuroniltras-ferazei, determinată de mutații ale genei UGT1A1
C. anomalie autosomal–recisivă, caracterizată prin reducerea marcată a acivității glucuroniltrasferazei, determinată prin mutații ale genei UGT1A1
D. anomalie ereditară, autosomal–dominantă, cu afectare multisistemică: colelitiază, cardiovasculară, embriotoxon posterior ocular, dismorfism facial, anomalii vertebrale, renale și ale sistemului nervos
E. anomalie autosomal–dominantă, cu deficit parțial de bilirubin–uridin–glucuronil–transferaza

## Ficatul

**1. CM. Care sunt lobii principali ai ficatului:**
A. lobul pătrat
B. lobul stîng
C. lobul drept
D. lobul caudat
E. lobul inferior

**2. CM. Din ce este format lobulul hepatic:**
A. hepatocite
B. capilare sinusoide
C. vena centolobulară
D. canaliculele biliare intralobulare
E. arteră perilobulară

**3. CS. Care este durata medie de incubație în hepatita virală A:**
A. 15 zile
B. 30 zile
C. 49 zile
D. 23 zile
E. 10 zile

**4. CS. Care este „standardul de aur" pentru diagnosticul infecției acute cu VHA:**
A. anti-HAV IgG
B. anti-HBc
C. anti-HAV IgM
D. anti-HBs
E. anti-HBc

**5. CS. Care este durata medie de incubație în hepatita virală E:**

A. 1-5 zile
B. 14-20 zile
C. 15-60 zile
D. 7-10 zile
E. 30-40 zile

6. **CM. Care sunt mecanismele de transmitere ale hepatitei virale B:**
   A. perinatală
   B. prin transfuzie
   C. fecal-oral
   D. sexual
   E. prin transplantul de organ

7. **CM. Care sunt markerii serologici ce caracterizează starea de purtător cronic inactiv:**
   A. Ag HBs
   B. Ag Hbe
   C. Anti HBs
   D. IgG anti HBc
   E. Anti Hbe

8. **CS. Care sunt criteriile de evaluare a răspunsului la terapia antivirală, cu excepţia:**
   A. scăderea ADN-ului VHB, pînă la cel puţin sub $10^4$ copii/ml(2×1000 IU/ml), ideal pînă la mai puţin de 300 copii/ml (60 IU/ml)
   B. normalizarea nivelului transaminazelor
   C. creşterea ADN-ului VHB, pînă la cel puţin sub $10^4$ copii/ml(2×1000 IU/ml), ideal pînă la mai puţin de 300 copii/ml (60 IU/ml)
   D. seroconversie a anti-HBc la pacienţii AgHBe pozitivi
   E. reducerea stadiului de fibroză sau absenţa progresiei

9. **CM. Care sunt scopurile principale ale vaccinării, cu excepţia:**
   A. scăderea riscului şi a incidenţei hepatocarcinomului
   B. scăderea incidenţei infecţiei acute
   C. tratamentul hepatitei virale B
   D. reducerea numărului de infectaţi cronici şi evitarea astfel a manifestărilor polimorfe ale bolii cronice hepatice cu VHB
   E. creşterea incidenţei infecţiei acute

10. **CM. Care sunt indicaţiile screening-ului infecţiei cu VHC:**
    A. boala hepatică cronică de etiologie neprecizată
    B. niveluri crescute ale transaminazelor serice
    C. anamneză pozitivă de asociere a factorilor de risc ai trasmiterii VHC
    D. niveluri scăzute ale transaminazelor serice
    E. patologia tractului gastro-intestinal

11. **CM. Care sunt fazele evolutive ale hepatitei virale C:**
    A. de debut
    B. acută
    C. de stare
    D. de convalescenţă
    E. cronică

**12. CM. Care sunt testele de diagnostic ale hepatitei virale C:**

A. teste biochimice
B. teste serologice
C. teste moleculare
D. genotiparea
E. teste imunologice

**13. CM. Care sunt manifestările clinice extradigestive în hepatita autoimună tip I:**

A. artrita
B. colita ulceroasă
C. glomerulonefrita
D. diabet zaharat
E. tiroidita

**14. CM. Care sunt contraindicaţiile tratamentului imunosupresiv în hepatita autoimună:**

A. manifestări clinice asimptomatice cu modificări medii ale examinărilor de laborator
B. prezenţa unor semne clinice medii sau tablou clinic asimptomatic
C. AST < 3 ori normal, citopenie severă
D. AST 3-9 ori majorat normalului
E. ciroză decompensată cu hemoragierea varicelor esofagiene

**15. CM. Care sunt indicaţiile transplantului hepatic:**

A. bolnavii care răspund la terapie imuosupresivă
B. apariţia encefalopatiei
C. bolnavii cu autoantigen LKM care nu răspund la terapie
D. bolnavii cu ciroză decompensată
E. timpul de protrombină mai mic de 20 sec

**16. CS. Care sunt complicaţiile hepatitei autoimune, cu excepţia:**

A. carcinomul hepatocelular
B. ascita
C. coma hepatică
D. hemoragie digestivă
E. cancerul intestinal

**17. CM. În funcţie de ce este apreciat pronosticul pacienţilor cu hepatită autoimună:**

A. manifestări clinice
B. răspnsul la tratamentul iniţial
C. recăderi frecvente mai ales în primii ani de la diagnostic cînd boala este cea mai activă
D. dezvoltarea carcinomului hepatocelular
E. terenul genetic al pacientului, pacienţii cu HLA DR3 au boală activă ce răspunde mai greu la tratament

**18. CM. Care sunt factorii etiologici în colangita sclerozantă primară:**

A. alimentari
B. infecţioşi
C. mecanici
D. alergici
E. genetici

**19. CS. Care sunt stadiile evolutive în colangita sclerozantă primară, după Ludwig, cu excepţia:**

A. proliferativ
B. hepatită portală cu degenerarea căilor biliare cu infiltrat inflamator,fibroză periductală „în foi de ceapă"
C. fibroză şi necroză în punţi
D. extinderea procesului în zona periportală, proliferare ductulară şi/sau ductopenie
E. ciroză biliară

**20. CS. Ce este ciroza hepatică, cu excepţia:**

A. afecţiune cronică ireversibilă a ficatului
B. afecţiune difuză a ficatului
C. afecţiune cronică reversibilă a ficatului
D. caracterizată prin fibroză extensivă
E. necroze hepatocitare

**21. CM. Ce sunt steluţele vasculare („păianjenii vasculari"):**

A. arteriolă centrală
B. venulă central
C. dereglări hormonale
D. proemină pe suprafaţa pielii
E. dereglarea raportului estrogeni/testosteron

**22. CM. Care sunt manifestări clinice specifice în ciroza hepatică:**

A. diaree
B. hepatomegalie
C. icter
D. hipertensiune portală
E. febră

**23. CM. Care sunt obiectivele tratamentului medicamentos în ciroza hepatică:**

A. menţinerea stării de compensare şi de inactivitate
B. stagnarea evoluţiei
C. prevenirea complicaţiilor
D. tratamentul complicaţiilor
E. prevenirea decompensării

**24. CM. Ce sunt glicogenozele:**

A. grup de maladii metabolice ereditare
B. grup de maladii infecţioase
C. sunt determinate de deficitul ereditar al enzimelor implicate în degradarea glicogenului
D. sunt determinate de deficitul ereditar al enzimelor implicate în sinteza glicogenului
E. o anomalie metabolică cu transmitere autosomal-dominantă

**25. CM. Ce este boala Wilson:**

A. transmitere autozomal-dominantă
B. transmitere autosomal-recesivă
C. o afecţiune genetică
D. dereglarea metabolizmului cuprului
E. dereglarea metabolizmului fierului

**26. CM. Care este triada de manifestări clinice majore în boala Wilson:**

A. renale
B. hepatice
C. articulare
D. neuropsihice
E. oculare

**27. CM. Care sunt manifestările clinice din hemocromatoza primară:**

A. hepatice
B. endocrine
C. pulmonare
D. cutanate
E. renale

## Pancreasul

**1. CM. Care sunt părţile anatomice ale pancreasului:**

A. capul
B. istmul
C. infundibul
D. corpul
E. coada

**2. CM. Care sunt canalele excretoare ale pancreasului:**

A. canalul Wirsung
B. canalul coledoc comun
C. canalul Santorini
D. nu are nici un canal
E. toate răspunsurile

**3. CM. Care sunt cauzele pancreatitei acute:**

A. traumatismul abdominal
B. malformaţiile sistemului pancreatobiliar
C. maladii multisistemice
D. refluxul duodenogastral
E. iradierea

**4. CS. Care sunt manifestările clinice în pancreatita acută, cu excepţia:**

A. durere abdominală
B. vărsături
C. hemoragie
D. sensibilitate abdominală
E. distensie abdominală

**5. CM. Care sunt particularităţile durerii abdominale în pancreatita acută:**

A. creşte în intensitate în 24-48 de ore
B. variază de la disconfort epigastric pînă la dureri de intensitate severă de tip colicativ sau intermitent
C. localizată în epigastru, periombilical, în hipocondrul stîng sau fiind răspîndită difuz pe întreg abdomenul superior
D. cu caracter clasic de „durere în bară" sau „dureri în cingătoare"

E. este constantă, cedează cu greu la antalgice, poate fi ameliorată de poziționarea șezîndă sau anteflexie și exacer-bată de alimentație

**6. CM. Care sunt principiile terapeutice în pancreatita acută:**

A. sistarea durerii
B. corijarea hidroelectrolitică
C. tratament chirurgical
D. prevenirea complicațiilor
E. transfuzie

**7. CS. Care medicament este contraindicat în pancreatita acută:**

A. papaverina
B. drotaverina
C. amoxicilina
D. ringer
E. morfina

**8. CS. Care sunt complicațiile locale în pancreatita acută, cu excepția:**

A. stare de șoc
B. pseudochistul pancreatic
C. abcesul pancreatic,
D. hemoragiile pancreatice,
E. fistulele pancreatice

**9. CS. Ce este fibroza chistică:**

A. afecțiune poligenică autosomal recesivă, cauzată de defectul secreției celulelor epiteliale cu hiposecrcție secundară a glandelor exocrine, cu evoluție cronică progresivă și sfîrșit letal
B. afecțiune monogenică autosomal dominantă, cauzată de defectul secreției celulelor epiteliale cu hiposecrcție secundară a glandelor exocrine, cu evoluție cronică progresivă și sfîrșit letal
C. afecțiune monogenică autosomal recesivă, cauzată de defectul secreției celulelor epiteliale cu hiposecrcție secundară a glandelor exocrine, cu evoluție cronică progresivă și sfîrșit letal
D. o afecțiune monogenică autosomal recesivă, cauzată de defectul secreției celulelor epiteliale cu hiposecrcție secundară a glandelor endocrine, cu evoluție cronică progresivă și sfîrșit letal
E. o afecțiune monogenică autosomal recesivă, cauzată de defectul secreției celulelor epiteliale cu hiposecrcție secundară a glandelor exocrine, cu evoluție favorabilă

**10. CM. Care sunt mecanismele patogenetice în fibroza chistică:**

A. majorarea viscozității secretului glandular
B. diminuarea viscozității secretului glandular
C. diminuarea cantității și concentrației secretelor
D. majorarea cantității și concentrației secretelor
E. dereglarea transporului electrolitic

**11. CS. Care sunt manifestările clinice preponderente în fibroza chistică:**

A. cardiace și endocrine
B. respiratorii și digestive
C. respiratorii și cardiace
D. digestive și endocrine

E. respiratorii și endocrine

**12. CM. Care sunt manifestările digestive din fibroza chistică:**
A. ileus meconial
B. insuficiența pancreasului exocrin
C. malabsorbție
D. afectăre hepatobiliară
E. ulcer gastric

**13. CM. Care sunt particularitățile prenatale pentru stabilirea diagnosticului de fibroză chistică:**
A. dilatări ale anselor intestinale
B. calcificări peritoneale
C. intestin fetal hiperecogen
D. aceste manifestări dispar înainte de trimestrul III de sarcină
E. aceste manifestări se mențin pînă la naștere

**14. CM. Care sunt examinările esențiale pentru diagnosticul de fibroză chistică:**
A. testul sudorii
B. radiografia pulmonară
C. examenul endoscopic superior
D. testarea genetică
E. coprograma

**15. CS. Care este testul esențial pentru determinarea insuficienței pancreatice exocrine:**
A. proteina totală
B. determinarea imunoenzimatică a elastazei-1 în masele fecale
C. dozarea tripsinei în fecale
D. hemoleucograma
E. examenul ecografic al cavității abdominale

**16. CM. Care sunt principiile generale ale antibioterapiei în fibroza chistică:**
A. tratament agresiv de la început
B. cure de 5-7 zile
C. doze administrate mai mari decît în alte afecțiuni, ghidate de antibioticogramă
D. cure prelungite de 3-4 săptămîni
E. în caz de exacerbare se inițiază cu tratament intravenos, în asociere cu antibiotice în aerosoli

**17. CS. Ce este sindromul Zollinger-Ellison:**
A. tumoare extrapancreatică, secretoare de gastrină, determinînd ulcerarea mucoasei gastrice
B. ulcerarea mucoasei gastrice, de etiologie nedeterminată
C. tumoare cu celule non-beta insulare pancreatice, secretoare de gastrină, determinînd ulcerarea mucoasei gastrice
D. formațiune gastrică, ce determină ulcerarea mucoasei gastrice
E. tumoare cu celule non-beta insulare pancreatice, ce determină cancer gastric

**18. CM. Care sunt manifestările clinice dominate în sindromul Zollinger-Ellison:**
A. manifestări ulceroase
B. manifestări pancreatice
C. manifestări biliare

D. constipații
E. diaree

**19. CM. Care sunt criteriile sugestive pentru diagnosticul sindromului Zollinger-Ellison:**
A. ulcer rezistent la tratament
B. ulcere recurente după intervenția chirurgicală
C. ulcere lozalizate anormal în tractul gastrointestinal
D. ulcere multiple
E. ulcere însoțite de diaree

**20. CS. Ce prevede tratamentul în sindromul Zollinger-Ellison:**
A. creșterea secreției gastrice și rezecția chirurgicală a tumorii
B. diminuarea secreției gastrice și rezecția chirurgicală a tumorii
C. diminuarea secreției gastrice
D. rezecția chirurgicală a tumorii
E. diminuarea secreției gastrice și enzime

## Deshidratarea și dereglările echilibrului hidric, electrolitic și acido-bazic

**1. CS. Cînd apare deshidratatea, cu excepția:**
A. dereglării homeostazei hidro-electrolitice
B. dereglării echilibrului acido-bazic
C. aportului insuficient de lichide
D. aportului excesiv de lichide
E. unor pierderi crescute de lichide

**2. CM. Care sunt căile de pierdere excesivă a lichidelor, în deshidratare:**
A. cardiac
B. digestiv
C. renal
D. respirator
E. cutanat

**3. CM. Care sunt patologiile renale însoțite de deshidratare:**
A. administrarea îndelungată a diureticilor
B. insuficiența renală cronică
C. insuficiența renală acută
D. diabetul insipid
E. tubulopatiile

**4. CM. Care sunt tipurile de deshidratare, în funcție de cantitatea ionilor de natriu ($Na^+$) în circuitul sangvin:**
A. izotonă
B. hipernatriemică
C. hipotonă
D. hiponatriemică
E. hipertonă

**5. CM. În funcție de ce se restabilește euvolemia:**
A. tipul deshidratării
B. gravitatea deshidratării
C. starea de conștiență

D. vîrsta copilului
E. toleranța digestivă a copilului

**6. CM. Care sunt etapele de reechilibrare hidro-electrolitică:**
A. rehidratare
B. toleranță
C. întreținere
D. remisie
E. adaptare

**7. CM. Care sunt etapele tehnicii rehidratării orale:**
A. la fiecare oră copilul să bea o linguriță
B. soluțiile se administrează în cantități mici repetate
C. la fiecare minut copilul sa bea o linguriță
D. lichidele sînt administrate cu linguriţa sau cu o seringă
E. pînă la normalizarea tranzitului intestinal copilului trebuie să i se asigure un aport lichidian zilnic de 100 ml/kg

**8. CM. Care sunt schimbările din partea ECG în hiponatriemie:**
A. unda T negativă
B. alungirea intervalului P-R
C. apariția undelor U
D. scurtarea intervalului P-R
E. scurtarea complexelor QRS

**9. CM. Care sunt schimbările din partea ECG în hipernatriemie:**
A. unda T înaltă și ascuțită
B. unde T aplatizată
C. bloc A-V gradul I
D. lărgirea QRS
E. scurtarea QRS

## Malabsorbția intestinală

**1. CS. Care sunt fazele digestiei și absorbției în intestinul subțire, cu excepția:**
A. faza luminală
B. faza membranară
C. faza intracelulară
D. faza extracelulară
E. de absorbție

**2. CM. Care procese sunt dereglate în malabsorbția intestinală:**
A. digestia
B. ingestia
C. absorbția
D. evacuarea
E. transportarea

**3. CS. Care sunt manifestările clinice generale în malabsorbție intestinală:**
A. astenie
B. diaree

C. neliniște
D. fatigabilitate
E. constipație

**4. CM Care investigațiile sunt obligatorii pentru diagnosticul etiologic sau precizarea verigii fiziopatologice a malabsorbției:**
A. biochimice
B. serologice
C. endoscopice
D. histologice
E. imunologice

**5. CM. Care sunt particularitățile scaunului în malabsorbția polizaharidelor:**
A. miros acid
B. frecvent
C. voluminos
D. păstos
E. apos

**6. CM. Care este clasificarea deficitului congenital de lactază:**
A. tip precoce
B. cu lactozurie (tip Holzel)
C. tip tardiv
D. fără lactozurie (tip Durand)
E. asimptomatic

**7. CM. Care sunt manifestările clinice în deficitul de lactază tip tardiv:**
A. constipație
B. mialgii
C. diaree apoasă
D. diaree păstoasă
E. meteorism

**8. CM. Ce este deficitul de sucrază:**
A. creșterea activității sucrazei
B. maladie congenitală
C. maladie dobîndită
D. reducerea activității sucrazei
E. absența activității sucrazei

**9. CM. Care sunt monozaharidele:**
A. glucoza
B. maltoza
C. galactoza
D. fructoza
E. lactoza

**10. CS. Cîte % din energia produsă din nutriente este constituita de lipide:**
A. 10-20%
B. 20-30%
C. 30-40%
D. 40-50%

E. 50-60%

**11. CM. Care este etiologia malabsorbției lipidice:**
A. deficitul congenital al enzimelor lipolitice
B. surplusul congenital al enzimelor lipolitice
C. deficitul dobîndit al enzimelor lipolitice
D. surplusul dobîndit al enzimelor lipolitice
E. dereglarea secreției și circulației acizilor biliari

**12. CM. Care sunt manifestările clinice dominate în abetalipoproteinemie:**
A. cardiovasculare
B. digestive
C. neurologice
D. oculare
E. osteomusculare

**13. CM. Care sunt formele clinice în Boala Wolman:**
A. precoce
B. timpurie
C. cu debut tardiv
D. acută
E. cronică

**14. CS. Ce este sindromul Sheldon – Rey, cu excepția:**
A. maladie genetică
B. maladie dobîndită
C. transmitere autosomal-recisivă
D. afectarea selectivă a secreției lipazei pancreatice
E. afectarea totală a secreției lipazei pancreatice

**15. CM. Care este etiologia malabsorbției proteinelor:**
A. acută
B. cronică
C. congenitală
D. dobîndită
E. izolată

**16. CM. Care sunt manifestările clinice dominante în Sindromul Shwahman-Diamond:**
A. diaree
B. recurențe infecțioase
C. endocrine
D. nefrourinare
E. reținerea creșterii

**17. CS. Ce este sindromul Pearson, cu excepția:**
A. anemie sideroblastică
B. vacuolizarea precursorilor hematopoietici
C. insuficiență pancreatică exocrină
D. insuficiență hepatică
E. evoluție frecvent fatală

**18. CM. Care sunt manifestările clinice carcteristice în maladia Hartnup:**

A. pulmonare
B. cutanate
C. articulare
D. psihoneurologice
E. digestive

**19. CM. Care este tratamentul specific în maladia Hartnup:**

A. administrare de antacide
B. administrarea de nicotinamidă
C. regim proteic
D. dieta fără gluten
E. administrare de antibiotice

**20. CM. Ce este cistinuria:**

A. maladie primară în care se dereglează transportul triptofanului
B. o afecțiune ereditară datorată reducerii transportului celular de aminoacizi neutri în epiteliul intestinal și a tubilor glomerulari
C. o maladie congenitală
D. dereglarea transportului în enterocite și tubii glomerulari a aminoacizilor dibazici
E. dereglarea transportului în enterocite și tubii glomerulari a aminoacizilor cistinei

**21. CM. Care sunt formele clinice caracteristice în malabsobția vitaminei $B_1$:**

A. umedă
B. uscată
C. pulmonară
D. infantilă
E. neurologică

**22. CM. Ce este sindromul „4 D" în deficitul de vitamina $B_3$ (pelagra):**

A. diaree
B. durere
C. dermatită fotosensibilă
D. demență
E. deces

**23. CM. Cu ce face diagnosticul diferențial în deficitul de vitamina $B_3$ (pelagra):**

A. malabsorbția intestinală
B. dermatita seboreică
C. dermatita atopică
D. deficit de riboflavină
E. lupus eritematos

**24. CM. Care sunt manifestările clinice în malabsorbția vitaminei $B_6$:**

A. diaree
B. febră
C. anemie sideroblastică
D. crize epileptiforme
E. pneumonie

**25. CM. Care sunt formele active ale vitaminei $B_6$:**

A. piridoxina
B. riboflavina
C. tiamina
D. piridoxalul
E. piridoxamina

**26. CS. Care sunt afecţiunile caracteristice în deficitul vitaminei $B_8$:**

A. hematologice
B. cardiovasculare
C. neurologice
D. renale
E. endocrine

**27. CS. Care este necesarul zilnic în acid folic:**

A. 20-50 µg/zi
B. 25-200 µg/zi
C. 50-100 µg/zi
D. 100-200 µg/zi
E. 50-75 µg/zi

**28. CM. Care sunt manifestările clinice în malabsorbţia vitaminei A:**

A. diaree
B. anorexie
C. retard staturoponderal
D. infecţii recurente
E. hiperkeratoză

**29. CS. Care este necesarului zilnic de vitamina D a sugarului aflat la alimentaţie naturală:**

A. 1000-1500 UI/zi
B. 500-1000 UI/zi
C. 400-600 UI/zi
D. 200-400 UI/zi
E. 100-200 UI/zi

## Boala celiacă

**1. CS. Ce este boala celiacă:**

A. afecţiune a intestinului gros, determinată de intoleranţa la gluten şi proteinele înrudite
B. afecţiune a intestinului subţire (în special a jejunului) determinată de intoleranţa la porumb
C. afecţiune a intestinului subţire (în special a jejunului) determinată de intoleranţa la orez
D. afecţiune a intestinului subţire (în special a jejunului) determinată de intoleranţa la gluten şi proteinele înrudite
E. afecţiune a intestinului subţire (în special a jejunului) determinată de intoleranţa la amidonul de cartofi

**2. CM. Care este etiologia bolii celiace:**

A. enzimatică
B. genetică

C. imunologică
D. virală
E. bacteriană

3. **CS. Care sunt patologiile genetice, asociate cu incidenţa crescută a maladiei celiace:**
   A. deficitul de Ig A
   B. sindromul Down
   C. sindromul Turner
   D. sindromul Williams
   E. toate răspunsurile

4. **CS. Care sunt formele clinice ale bolii celiace:**
   A. tipică
   B. atipică
   C. silenţioasă
   D. latentă
   E. toate răspunsurile

5. **CM. Care sunt manifestările clinice ale formei tipice a bolii celiace:**
   A. diaree
   B. abdomen mărit
   C. vărsături
   D. dureri abdominale
   E. retard staturoponderal

6. **CM. Care sunt particularităţile scaunului, în boala celiacă:**
   A. scaune repetate de la 1 la 10 ori în zi
   B. de consistenţă păstoasă, lipicioase (aderă de vas)
   C. de culoare galben deschis sau închis, acolice şi lucioase
   D. neprelucrate; cu miros fetid
   E. cu picături de sînge

7. **CM. care sunt manifestările clinice ale formei atipice a bolii celiace:**
   A. manifestări hematologice
   B. manifestări nefrourinare
   C. manifestări neurologice
   D. manifestări endocrine
   E. manifestări osteomusculare şi mucocutanate

8. **CM. Care sunt particularităţile formei silenţioase a bolii celiace:**
   A. lipsa manifestărilor clinice
   B. prezenţa manifestărilor clinice
   C. prezenţa lezării mucoasei intestinale
   D. lipsa lezării mucoasei intestinale
   E. lipsa markerilor serologici

9. **CS. Cum evoluează forma latentă a bolii celiace:**
   A. fără manifestări clinice şi leziuni ale mucoasei intestinale, pozitive fiind doar testele serologice specifice bolii
   B. cu manifestări clinice, fără leziuni ale mucoasei intestinale şi testele serologice pozitive specifice bolii
   C. fără manifestări clinice, prezente leziuni ale mucoasei intestinale şi testele

serologice pozitive specifice bolii
D. cu manifestări clinice, fără leziuni ale mucoasei intestinale şi testele serologice negative specifice bolii
E. fără manifestări clinice şi leziuni ale mucoasei intestinale şi testele serologice negative specifice bolii

**10. CS. Ce este forma refractară a bolii celiace:**
A. lipsa manifestărilor clinice, după un an de respectare a dietei fără gluten
B. persistenţa manifestărilor clinice, după 6 luni de respectare a dietei fără gluten
C. lipsa manifestărilor clinice, după 6 luni de respectare a dietei fără gluten
D. persistenţa manifestărilor clinice, după un an de respectare a dietei fără gluten
E. persistenţa manifestărilor clinice, după 2 ani de respectare a dietei fără gluten

**11. CS. Pe ce criterii este bazat diagnosticul bolii celiace:**
A. datele anamnestice
B. prezenţa manifestărilor clinice
C. examenul serologic, endoscopic şi histologic
D. răspunsul pozitiv la dieta agluten
E. toate răspunsurile

**12. CS. Care este unicul tratament eficient în boala celiacă:**
A. dieta fără amidon de cartof
B. dieta fără gluten
C. excluderea porumbului
D. excluderea orezului
E. tratamentul medicamentos

**13. CS. ce medicament se recomandă în forma refractară a bolii celiace:**
A. Omeprazol
B. Infleximab
C. Prednisolon
D. Ceterizină
E. Ranitidină

## Enteropatia exudativă

**1. CS. Ce este enteropatia exudativă:**
A. pierderea excesivă a glucidelor plasmatice şi/sau limfatice în lumenul tractului gastrointestinal
B. pierderea excesivă a lipidelor plasmatice şi/sau limfatice în lumenul tractului gastrointestinal
C. pierderea excesivă a proteinelor plasmatice şi/sau limfatice în lumenul tractului gastrointestinal
D. pierderea excesivă a mineralelor plasmatice în lumenul tractului gastrointestinal
E. pierderea excesivă a proteinelor plasmatice vitaminelor în lumenul tractului gastrointestinal

**2. CM. Care sunt sindroamele asociate cu boala Waldmann:**
A. Turner
B. Noonan
C. Hennekam
D. von Recklinghausen
E. Klippel-Trenaunay

3. **CM. Care sunt manifestările clinice în enteropatia exudativă:**
   A. diaree
   B. constipaţii
   C. dureri abdominale
   D. vărsături
   E. edeme hipoproteice

4. **CM. Care este principalul semn biologic în enteropatia exudativă:**
   A. hipoproteinemie
   B. hipoalbuminemie
   C. hipogamaglobulinemie
   D. hipocolesterolemie
   E. hipocalcemie

5. **CM. Cu ce maladii se face diagnosticul diferenţial al enteropatiei exudative:**
   A. boala celiacă
   B. pericardita
   C. sindromul nefrotic
   D. ciroza hepatică
   E. sindromul intestinului iritabil

6. **CS. Ce este sindromul Turner:**
   A. malformaţie genetică autosomal dominantă, manifestată prin limfedem, malformaţii congenitale de cord, hipostatură şi aspect caracteristic al feţei
   B. malformaţie genetică autosomal dominantă legată de lipsa sau existenţa incompletă a cromozomului sexual X, manifestată prin limfedem, facies specific, hipostatură şi amenoree primară
   C. anomalie genetică, autosomal recesivă, manifestată prin limfangiectazie intestinală, dismorfism facial şi retard mental
   D. dereglare circulatorie congenitală, caracterizată prin limfedem, hemangioame, varice şi hipertrofia membrului afectat
   E. o malformaţie genetică autosomal dominantă, asociată cu manifestări cutanate, neurologice şi ortopedice

7. **CS. Ce este sindromul Noonan:**
   A. malformaţie genetică autosomal dominantă, manifestată prin limfedem, malformaţii congenitale de cord, hipostatură şi aspect caracteristic al feţei
   B. malformaţie genetică autosomal dominantă legată de lipsa sau existenţa incompletă a cromozomului sexual X, manifestată prin limfedem, facies specific, hipostatură şi amenoree primară
   C. anomalie genetică, autosomal recesivă, manifestată prin limfangiectazie intestinală, dismorfism facial şi retard mental
   D. dereglare circulatorie congenitală, caracterizată prin limfedem, hemangioame, varice şi hipertrofia membrului afectat
   E. malformaţie genetică autosomal dominantă, asociată cu manifestări cutanate, neurologice şi ortopedice

8. **CS. Ce este boala von Recklinghausen (neurofibromatoza tip I):**
   A. malformaţie genetică autosomal dominantă, manifestată prin limfedem, malformaţii congenitale de cord, hipostatură şi aspect caracteristic al feţei
   B. malformaţie genetică autosomal dominantă legată de lipsa sau existenţa incompletă a cromozomului sexual X, manifestată prin limfedem, facies

specific, hipostatură şi amenoree primară
C. anomalie genetică, autosomal recesivă, manifestată prin limfangiectazie intestinală, dismorfism facial şi retard mental
D. dereglare circulatorie congenitală, caracterizată prin limfedem, hemangioame, varice şi hipertrofia membrului afectat
E. malformaţie genetică autosomal dominantă, asociată cu manifestări cutanate, neurologice şi ortopedice

**9. CS. Ce este sindromul Klippel-Trenaunay:**
A. malformaţie genetică autosomal dominantă, manifestată prin limfedem, malformaţii congenitale de cord, hipostatură şi aspect caracteristic al feţei
B. malformaţie genetică autosomal dominantă legată de lipsa sau existenţa incompletă a cromozomului sexual X, manifestată prin limfedem, facies specific, hipostatură şi amenoree primară
C. anomalie genetică, autosomal recesivă, manifestată prin limfangiectazie intestinală, dismorfism facial şi retard mental
D. dereglare circulatorie congenitală, caracterizată prin limfedem, hemangioame, varice şi hipertrofia membrului afectat
E. malformaţie genetică autosomal dominantă, asociată cu manifestări cutanate, neurologice şi ortopedice

**10. CS. Ce este sindromul Hennekam:**
A. malformaţie genetică autosomal dominantă, manifestată prin limfedem, malformaţii congenitale de cord, hipostatură şi aspect caracteristic al feţei
B. malformaţie genetică autosomal dominantă legată de lipsa sau existenţa incompletă a cromozomului sexual X, manifestată prin limfedem, facies specific, hipostatură şi amenoree primară
C. anomalie genetică, autosomal recesivă, manifestată prin limfangiectazie intestinală, dismorfism facial şi retard mental
D. dereglare circulatorie congenitală, caracterizată prin limfedem, hemangioame, varice şi hipertrofia membrului afectat
E. malformaţie genetică autosomal dominantă, asociată cu manifestări cutanate, neurologice şi ortopedice

**11. CS. Ce este boala Whipple:**
A. afecţiune neinfecţioasă, multisistemică, manifestată prin colici abdominale
B. afecţiune infecţioasă, multisistemică, indusă de *Helicobacter pylori*, manifestată prin gastrită acută
C. afecţiune infecţioasă, multisistemică, indusă de *Tropheryma whippley*, manifestată prin malabsorbţie intestinală severă
D. afecţiune infecţioasă, multisistemică, indusă de *Tropheryma whippley*, manifestată prin sindromul intestinului iritabil
E. afecţiune infecţioasă, multisistemică, indusă de *Toxoplasma*, manifestată prin malabsor-bţie intestinală severă

## Bolile inflamatorii intestinale

**1. CM. Ce entităţi include Boală Inflamatorie Cronică a Intestinului:**
A. boala Whipple
B. boala Crohn
C. colita ulceroasă
D. colita de iradiere
E. colita limfocitară

2. **CS. Ce este boala Crohn:**
   A. maladie inflamatorie cronică a intestinului, care poate afecta transmural orice segment al tubului digestiv cu predilecție pentru partea terminală a intestinului subțire și gros
   B. maladie inflamatorie cronică a intestinului, care afectează mucoasa la orice segment al tubului digestiv cu predilecție pentru partea terminală a intestinului subțire și gros
   C. maladie inflamatorie cronică a intestinului, care poate afecta transmural orice segment al tubului digestiv cu predilecție rectul
   D. este o afecțiune inflamatorie cronică a intestinului, caracterizată prin leziuni ulcerohemoragice, localizate la nivelul mucoasei colonului, preponderent al rectului
   E. este o afecțiune inflamatorie acută a intestinului, caracterizată prin leziuni ulcerohemoragice, localizate la nivelul mucoasei colonului, preponderent al rectului

3. **CM. Care sunt manifestările digestive, în boala Crohn:**
   A. durere abdominală
   B. diaree
   C. constipații
   D. scădere în pondere
   E. adaos ponderal

4. **CM. Care sunt manifestările extradigestive în Boală Inflamatorie Cronică a Intestinului:**
   A. manifestări hematologice
   B. manifestări hepatobiliare
   C. manifestări genitourinare
   D. manifestări oftalmologice și neurologice
   E. manifestări cutanate și musculo-scheletale

5. **CM. Care este examenul obligatoriu pentru diagnosticul BII:**
   A. biochimic
   B. endoscopic
   C. histologic
   D. ecografic
   E. imunologic

6. **CM. Care sunt obiectivele tratamentului medicamentos în BII:**
   A. atenuarea manifestările gastrointestinale și sistemice cu cel mai mic grad posibil de efecte adverse
   B. preîntîmpinarea complicațiilor și restabilirea densității osoase normale
   C. inducerea remisiei clinice și menținerea remisiei clinice
   D. restabilirea și menținerea curbei ponderale normale/maturarea sexuală
   E. prevenirea sau colectarea deficiențelor nutriționale

**Sindromul intestinului scurt**

1. **CS. Care sunt cauzele intestinului scurt, cu excepția:**

A. congenitală
B. consecința unei intervenții chirurgicale
C. maladiile inflamatorii nespecifice ale intestinului
D. traumatismele abdominale cu rezecții intestinale
E. defecte ale peretelui abdominal

2. **CM. Care sunt manifestările clinice în sindromul intestinului scurt:**
A. diaree
B. constipație
C. hipersecreția gastrică acidă
D. hipersecreția gastrică alcalină
E. ulcerul gastric

3. **CS. Cu ce maladii se face diagnosticul diferencial în sindromul intestinului scurt, cu excepția:**
A. boala celiacă
B. boala Whipple
C. boala Crohn
D. mucoviscedoza
E. insuficiența pancreatică

## Polipii și polipoza gastrointestinală

1. **CM. Care sunt tipurile histologice de polipi non-neoplastici:**
A. adenom tubular
B. hemartom juvenil
C. polip inflamator
D. polip atrofic
E. polip hiperplastic

2. **CM. Care este particularitatea macroscopică a polipilor juvenili:**
A. formațiuni rotunde
B. forma de „ciorchin"
C. nu sîngerează la atingerea instrumentală
D. suprafață netedă sau lobulată
E. la secționarea polipului, sunt remarcate numeroase microchisturi pline cu mucus

3. **CM. Care sunt manifestările clinice în polipii juvenili:**
A. meteorism
B. rectoragii recidivante
C. dureri abdominale
D. diaree
E. constipație

4. **CS. Care este tratamentul de elecție în polipii rectocolici:**
A. fizioproceduri
B. nu necesită tratament
C. polipectomia endoscopică cu electrorezecție
D. medicamentos
E. autoamputează

5. **CM. Care sunt manifestări extraintestinale în Sindromul Gartner:**

A. adenoame periampulare
B. carcinom papilar al tiroidei
C. hepatoblastom
D. chisturi epidermice
E. tumori dermoide

6. **CM. Ce este sindromul Turcot:**
A. afecţiune autosomal dominantă
B. afecţiune autosomal recesivă
C. hiperplazia limfoidă nodulară
D. manifestată prin tumori cerebrale
E. manifestată prin adenoame colonice

7. **CM. Care sunt tipurile histologice a polipilor neoplastici:**
A. adenom malignizat
B. carcinom
C. carcinoid
D. polipii limfoizi
E. pneumatoza chistică

8. **CM. Ce sunt polipii hiperplastici:**
A. formaţiuni tumorale maligne
B. formaţiuni tumorale benigne
C. unice
D. multiple
E. determinate de hiperplazia glandulară

9. **CM. În ce afecţiuni sunt prezenţi pseudopolipii:**
A. colita ulceroasă
B. colita ischemică
C. sindromul intestinului iritabil
D. diverticuloza colonului
E. boala Crohn

10. **CM. Care este etiologia polipilor adenomatoşi:**
A. rezultatul acţiunii factorilor de mediu
B. factorul infecţios
C. plurifactorială
D. factorul alimentar
E. factorul genetic

## Invaziile parazitare

1. **CS. La cît timp se repetă cura de tratament în Oxiuroză:**
A. 3 zile
B. 1 săptămînă
C. 10 zile
D. 2 săptămîni
E. nu se repetă

2. **CM. Care sunt manifestările clinice din ascaridoză:**

A. manifestări cardiovasculare
B. manifestări digestive
C. manifestări neurologice
D. manifestări respiratorii
E. manifestări cutanate

**3. CS. La cît timp se repetă cura de tratament în ascaridoză:**
A. 3 zile
B. 1 săptămînă
C. 10 zile
D. 14 zile
E. nu se repetă

**4. CM. de ce criterii depinde polimorfismul clinic în toxocaroză:**
A. numărul larvelor ingerate
B. vîrsta copilului
C. de distribuţia tisulară a acestora
D. de reinfecţie
E. răspunsul imun al gazdei

**5. CS. Care sunt formele clinice în toxocaroză:**
A. manifestări alergice
B. manifestări pulmonare
C. manifestări hepatice
D. manifestări oculare
E. toate răspunsurile

**6. CM. Care sunt sindroamele clinice asociate infecţiei cu Toxocara:**
A. sindromul *Larva Migrans Visceralis*
B. sindromul *Larva Migrans Cerebrala*
C. sindromul *Larva Migrans Oculara*
D. toxocaroza fulminantă
E. toxocaroza subclinică („*covert toxocariasis*")

**7. CM. Ce grupe de preparate include tratamentul medicamentos al trichinelozei:**
A. antihelmintice
B. antibiotice
C. glucocorticosteroizi
D. AINS
E. alginate

**8. CS. Care este tratamentul în teniarincoză:**
A. antihelmintice
B. antibiotice
C. glucocorticosteroizi
D. AINS
E. praziquantel

**9. CS. Cine este gazda intermediară a teniazei:**
A. omul
B. porcinele

C. iepurii
D. oile
E. cîinele

**10. CM. Care sunt manifestările gastrointestinale în himenolepidoză:**
A. dureri abdominale intermitente de tip colicativ
B. dureri abdominale persistente, cu caracter surd
C. dureri epigastrice
D. constipaţii
E. diareea apoasă sau păstoasă, cu amestec abundent de mucus

**11. CM. Care sunt surssele de de infestaţie în echinococoză:**
A. omul
B. porcinele
C. cîinii
D. oile
E. pisicile

**12. CM. Care sunt medicamentele recomandate în tratamentul echinococozei:**
A. mebendazol
B. albendazol
C. paraziquantelul
D. omeprazolul
E. famotidina

**13. CM. Care sunt stadiile evolutive ale ciclului parazitar în lambliază:**
A. forma vegetativă
B. forma simptomatică
C. forma asimptomatică
D. forma chistică
E. forma cronică

**14. CS. Care sunt medicamentele în tratamentul amebiazei cu trofozoiţi:**
A. metronidazolul
B. tinidazolul
C. ornidazolul
D. eritromicina
E. toate cele enumerate

**15. CM. Care sunt manifestările clinice ale fasciolozei hepatice, perioada de invazie:**
A. dureri acute în regiunea rebordului costal drept
B. dureri epigastrice
C. febră intermitentă
D. hepatomegalie
E. diaree

## Intoxicaţiile acute şi cronice

**1. CS. După calea de pătrundere intoxicaţiile pot fi, cu excepţia:**
A. digestivă
B. percutană
C. intravenoasă

D. ocular
E. inhalator

2. **CM. Care sunt criteriile de diagnostic în intoxicaţiile acute:**
   A. anamneza
   B. examneul obiectiv
   C. serologic
   D. toxicologic
   E. ecografic

3. **CM. Care sunt obiectivele tratamentului intoxicaţiilor acute :**
   A. susţinerea funcţiilor vitale
   B. decontaminarea externă şi internă
   C. eliminarea toxicelor din organism
   D. neutralizarea toxicelor prin antidoturi
   E. reechilibrarea homeostaziei organismului

4. **CS. Care sunt manifestările clinice în IA cu paracetamol, faza 1:**
   A. asimptomatic sau acuză stare de rău general, anorexie, greaţă şi/sau vărsături.
   B. dureri abdominale în hipocondrul drept, anorexie, greaţă, vărsături, pot fi prezente tahicardie şi hipotensiune arterială, oligurie
   C. greaţă continuă şi vărsături, dureri abdominale, asociate cu icter, coagulopatie, hipoglicemie, hemoragie şi encefalopatie hepatică
   D. asimptomatic, cu restabilire histologică
   E. diaree, meteorism, dureri abdominale

5. **CS. Care sunt manifestările clinice în IA cu paracetamol, faza 2:**
   A. asimptomatic sau acuză stare de rău general, anorexie, greaţă şi/sau vărsături.
   B. dureri abdominale în hipocondrul drept, anorexie, greaţă, vărsături, pot fi prezente tahicardie şi hipotensiune arterială, oligurie
   C. greaţă continuă şi vărsături, dureri abdominale, asociate cu icter, coagulopatie, hipoglicemie, hemoragie şi encefalopatie hepatică
   D. asimptomatic, cu restabilire histologică
   E. diaree, meteorism, dureri abdominale

6. **CS. Care sunt manifestările clinice în IA cu paracetamol, faza 3:**
   A. asimptomatic sau acuză stare de rău general, anorexie, greaţă şi/sau vărsături.
   B. dureri abdominale în hipocondrul drept, anorexie, greaţă, vărsături, pot fi prezente tahicardie şi hipotensiune arterială, oligurie
   C. greaţă continuă şi vărsături, dureri abdominale, asociate cu icter, coagulopatie, hipoglicemie, hemoragie şi encefalopatie hepatică
   D. asimptomatic, cu restabilire histologică
   E. diaree, meteorism, dureri abdominale

7. **CS. Care sunt manifestările clinice în IA cu paracetamol, faza 4:**
   A. asimptomatic sau acuză stare de rău general, anorexie, greaţă şi/sau vărsături.
   B. dureri abdominale în hipocondrul drept, anorexie, greaţă, vărsături, pot fi prezente tahicardie şi hipotensiune arterială, oligurie
   C. greaţă continuă şi vărsături, dureri abdominale, asociate cu icter, coagulopatie, hipoglicemie, hemoragie şi encefalopatie hepatică
   D. asimptomatic, cu restabilire histologică
   E. diaree, meteorism, dureri abdominale

**8. CS. Care este antidotul în IA cu paracetamol:**

A. N-acetil cisteina
B. atropina
C. gluconat de calciu
D. etanol
E. vitamina K

**9. CS. Care este antidotul în IA cu salicilaţi:**

A. N-acetil cisteina
B. atropina
C. gluconat de calciu
D. etanol
E. nu este antidot specific

## Răspunsuri

### Esofagul

1. A, B, C
2. A, B, D
3. D
4. A, B, C, D, E
5. A, B, C, D
6. E
7. A, B, C, D
8. E
9. A, C, D
10. B
11. A
12. A, B, C
13. A, B
14. E
15. B
16. E
17. E
18. A, B, C
19. A, C, D
20. A, C, D, E

### Vezicula biliară

1. A, C
2. B, C
3. A, C, D
4. A, B, C
5. A, C, E
6. A
7. D
8. B
9. A
10. E
11. A, B, C, D, E
12. A, E
13. A
14. A, B, C, D, E
15. C
16. E
17. A, C, D, E
18. B
19. A, C, D
20. D
21. E
22. A, B, C, D, E
23. C
24. B
25. B

### Stomacul

1. A, C
2. A, B, C
3. A, C, D
4. A, D, E
5. B, C, D, E
6. A
7. C
8. D
9. B
10. A, C, D
11. A, B, C, D
12. B, C, D, E
13. A, B, C
14. B
15. B, C, D
16. D
17. A, B, C, D, E
18. C
19. A
20. C
21. D
22. C

### Ficatul

1. B, C
2. A, B, C, D
3. B
4. C
5. C
6. A, B, D, E
7. A, D, E
8. C
9. C, E
10. A, B, C
11. B, E
12. B, C, D
13. A, B, C, D
14. A, C, E
15. B, C, D
16. E
17. B, C, D, E
18. B, C, E
19. A
20. C
21. A, C, D, E
22. B, C, D
23. A, B, C, D, E
24. A, C, D, E
25. B, C, D

26. E
27. A

**Pancreasul**

1. A, B, D, E
2. A, C
3. A, B, C
4. C
5. A, B, C, D, E
6. A, B, D
7. E
8. A
9. C
10. A, D, E
11. B
12. A, B, C, D
13. A, B, C, E
14. A, D
15. B
16. A, C, D, E
17. C
18. A, E
19. A, B, C, D, E
20. B

**Malabsorbția intestinală**

1. D
2. A, C, E
3. A, C, D
4. C, D
5. A, B, C, D, E
6. B, C, D
7. C, D, E
8. B, C, D, E
9. A, C, D
10. C
11. A, C, E
12. B, C, D, E
13. B, C
14. B
15. C, D
16. A, B, E
17. D
18. B, D
19. B, C
20. C, D, E
21. A, B, D
22. A, C, D, E
23. A, B, C, D, E
24. C, D
25. A, D, E
26. C
27. B
26. B, D, E
27. A, B, D

**Deshidratarea**

1. D
2. B, C, E
3. A, B, D, E
4. A, B, C, D, E
5. B, C, E
6. A, C
7. B, C, D, E
8. C, D, E
9. A, C, D

**Enteropatia exudativă**

1. C
2. A, B, C, D, E
3. A, E
4. A, B, C
5. B, C, D
6. B
7. A
8. E
9. D
10. C
11. C

**Boala celiacă**

1. D
2. A, B, C, D
3. E
4. E
5. A, B, E
6. A, B, C, D
7. A, B, C, D, E
8. A, C
9. A
10. D
11. E
12. B
13. C

**Bolile inflamatorii intestinale**

1. B, C
2. A
3. A, B, D
4. A, B, C, D, E
5. B, C
6. A, B, C, D, E

**Sindromul intestinului scurt**

1. A
2. A, C, E
3. D

**Polipii și polipoza gastrointestinală**

28. A, B, C, D, E
29. C
30. B, C, D, E

**Invaziile parazitare**

1. D
2. B, C, D, E
3. D
4. A, B, C, D, E
5. E
6. A, C, E
7. A, C, D
8. E
9. B
10. A, E
11. C, D
12. A, B, C
13. A, D
14. E
15. A, C, D

1. B, C, E
2. A, B, D, E
3. B, C, D
4. C
5. A, B, C, D, E
6. B, D, E
7. A, B
8. B, C, D
9. B, D, E
10. A, C, D, E

**Intoxicațiile acute**

1. C
2. A, B, D
3. A, B, C, D, E
4. A
5. B
6. C
7. D
8. A

# INDICELE DE LABORATOR

| Indicator | Vîrsta | Valori fiziologice |
|---|---|---|
| **Proteina generală** | Pînă la 1 lună<br>2-6 luni<br>6-12 luni<br>1-4 ani<br>5-14 ani | 41-55 g/l<br>47-59 g/l<br>54-68 g/l<br>59-79 g/l<br>62-82 g/l |
| **Albumina** | Pînă la 1 lună<br>1 lună-1 an<br>1-3 an<br>3-14 ani | 31-44 g/l<br>36-49 g/l<br>40,7-50,3 g/l<br>37,2-55,0 g/l |
| **Globulinele** | Pînă la 1 lună<br>1 lună-1 an | 16-26 g/l<br>16-29 g/l |
| **$\alpha_1$-globulina** | 1-2 ani<br>3-14 ani | 1,5-3,5 g/l<br>1,2-3,0 g/l |
| **$\alpha_2$-globulina** | 1-2 ani<br>3-14 ani | 4,1-6,0 g/l<br>3,5-9,5 g/l |
| **β-globulina** | 1-2 ani<br>3-14 ani | 5,2-8,3 g/l<br>4-9,2 g/l |
| **γ-globulina** | 1-2 ani<br>3-14 ani | 4,5-16,0 g/l<br>5,3-12,0 g/l |
| **Bilirubina generală**<br>– *directă (neconjugată, legată)*<br>– *indirectă (conjugată, liberă)* | 1lună-14 ani | 3-20 mcmol/l<br>2–2,5 mg/dL<br>0,85-3,4 mcmol/l<br><0,3 mg/dL<br>2,57-17,1 mcmol/l<br><1 mg/dL |
| **Glucoza** | 0-7 zile<br>8 zile-1 lună<br>2 luni-14 ani | 1,7-4,2 mcmol/l<br>2,5-4,7 mcmol/l<br>3,3-5,5 mcmol/l |
| **Lipidele generale** | 0-7 zile<br>1 lună-1 an<br>1-15 ani | 1,7-4,5g/l<br>2,4-7,0g/l<br>4,5-7,0g/l |
| **Acid uric** | Pînă la 1 lună<br>1 lună-1 an<br>1-15 ani | 1,4-2,9 mmol/l<br>0,59-2,06 mmol/l<br>0,59-2,36 mmol/l |
| **Ureea** | Pînă la 1 lună<br>1 lună-1 an<br>1-14 ani | 2,5-4,5 mmol/l<br>2,5-5,8 mmol/l<br>2,5-6,7 mmol/l |
| **Creatinina** | 1-14 ani | 35-84 mcmol/l |
| **Colesterol** | Pînă la 1 lună<br>1 lună-1 an<br>1-15 ani | 1,6-3,0 mmol/l<br>1,8-4,9 mmol/l<br>3,7-6,5 mmol/l |
| **β-lipoproteide** | 1lună-14 ani | 3,0-6,0 g/l |
| **Proba cu timol** | 0-14 ani | 0-4 UN |
| **Proba cu sublimat** | 0-14 ani | 80-100 UN |
| **ALT** | 1 lună-14 ani | 7-40 UN/l<br>0,1-0,45 mcmol/gl |

| | | |
|---|---|---|
| **AST** | 1 lună-14 ani | 10-30 UN/l<br>0,1-0,68 mcmol/gl |
| **LDH** | 240-480 UI/l | |
| **CFK** | 5-130 U/l | |
| **Fosfataza alcalină** | Pînă la 1 lună<br>1-2 luni<br>3-5 luni<br>6-11 luni<br>1-14 ani | Pînă la 59 UN/l<br>40-156 UN/l<br>34-162 UN/l<br>34-140 UN/l<br>38-138 UN/ |
| **Amilaza** | 1 lună-14 ani | 16-30 UN |
| **Concentrația ionilor $H^+$** | 1 lună-1 an | 7,38-7,31 |
| **Presiunea parțială $CO_2$** | 1 lună-1 an<br>1-7 ani<br>8-14 ani | 26,5-36,5 mmcolMERCUR<br>26,5-36,0<br>28-42 |
| **Presiunea parțială O2** | 0-14 ani | 60-90 |
| **SB** | 1 lună-1 an<br>1-4 ani<br>5-7 ani<br>8-15 ani | 18,5-25 meq/l<br>18,5-24<br>20,5-26<br>20,0-26 |
| **BE** | 1 lună-1 an<br>1-4 ani<br>5-7 ani<br>8-15 ani | (+2)-(-5)<br>(+1)-(-3,3)<br>(+2,9)-(-4)<br>(+2)-(-2,4) |
| **K** | 0-3 ani<br>3-14 ani | 4,15-5,76 mmol/l<br>3,7-5,1 mmol/l |
| **Na** | 1-3 ani | 130-150 mmol/l |
| **Ca** | 4-10 ani | 2,26-2,87 mmol/l |
| **Mg** | 0-14 ani | 0,75-0,99 mmol/l |
| **P** | 0-14 ani | 1,03-1,25 mmol/l |
| **Cl** | 0-14 ani | 96-107 mmol/l |
| **Fe** | 0-14 ani | 10,6-21,4 mmol/l |
| **Feritina** | 0-28 zile<br>3 luni<br>6 luni<br>9 luni<br>12 luni<br>10 ani<br>14 ani | 175 µg/l<br>146 µg/l<br>51 µg/l<br>37 µg/l<br>32 µg/l<br>34 µg/l<br>36 µg/l |
| **Zinc plasmatic** | < 4 luni<br>4-12 luni<br>1-5 ani<br>6-9 ani<br>10-13 ani<br><br>14-19 ani | 65-137 µg/Dl<br>65-130 µg/dL<br>65-118 µg/dL<br>78-105 µg/dL<br>fete: 78-118 µg/dL<br>băieți: 78-98 µg/dL<br>fete: 59-98 µg/dl<br>băieți: 65-118 µg/Dl |
| **Cuprul seric** | < 4 luni<br>4-6 luni<br>7-12 luni<br>1-5 ani<br>6-9 ani | 8.9-46 µg/dLl<br>25-108 µg/dl<br>51-133 µg/dl<br>83-152 µg/dl<br>83-133 µg/dl |

| | | |
|---|---|---|
| | 10-13 ani<br>14-19 ani | 83-121 µg/dl<br>F: 70-159 µg/dl<br>B: 64-114 µg/dl |
| **Acidul folic** | 6-12 luni | 2,5-20 ng/ml. |
| **IgE** | | |
| **Ig A** | 0,9-4,5 g/l | |
| **IgG** | 8-17 g/l | |
| **IgM** | 0,5-3,0 g/l | |
| **CIC** | 10-90U | |
| **Timpul de sîngerare (Duke)** | 2-3 min | |
| **TTPA** | 30-42 sec | |
| **Timpului trombinic** | 20-30 sec | |
| **Timpul de protrombină** | 11-15 sec | |
| **PTH** | 9-52 ng/l | |
| **STH** | 1,7-3,7ng/ml | |
| **LH** | 0.04-3,6U/l | |
| **FSH** | 0,3-4,6 U/l | |
| **T3** | 1,3-3,3 nmol/l | |
| **T4** | 72,0-150,6 nmol/l | |
| **TSH** | 0,7-5,7 nmol/l | |
| **α-fetoproteina** | 7 Ul/ml | |

# BIBLIOGRAFIE


1. Current Therapies for Neurofibromatosis Type 1, by Laura Klesse MD PhD, Mountain States Genetic Foundation, Denver 2010.
2. Neurofibromatosis 1: Current Issues in Diagnosis, Therapy, and Patient Management, by David Viskochil MD PhD, Mountain States Genetic Foundation, Denver 2010.
3. Agnès Labigne. Ulceres et cancers gastrique, les consequens d une longue cahabitation avec Helicobacter pilory. Unité de Pathogénie Bactérienne des Muqueuses. 4 Décembre 2007. Institut Pasteur – Paris.
4. Aijaz Ahmed. Management of Gallstones and Their Complications. The American Family Physician, march 15, 2000.
5. Ali Nawaz Khan. Cholecystitis, Acute. eMedicine. Feb 4, 2009.
6. Ali Nawaz Khan. Primary Sclerosing Cholangitis Imaging. eMedicine. Jul 20, 2010.
7. Andre Hebra. Cholecystitis. eMedicine. May 24, 2010.
8. Dupas, J. Gournay, E. Frampas, F. Leaute. Une cholestase anicterique : l'apport de l'imagerie au diagnostic étiologique. Journal de Radiologie. Vol 87, N° 4-C2 - avril 2006, pp. 441-459.
9. Bakalov et al. Uterine Development in Turner Syndrome. The Journal of Pediatrics • November 2007.
10. Baker S.S., Plătică C.M., Leonard M.S. et all. Infantile gastroesophageal reflux in a hospital setting. BMC Pediatr. 2008, martie; 27; p.8-11.
11. Balistreri, William F. Intrahepatic Cholestasis. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: July 2002 - Volume 35 - Issue - pp S17-S23.
12. Ballinger AB. NORD Guide to Rare Disorders. In: . Intestinal Lymphangiectasia, 2003.
13. Baroco AL, Oldfield EC. Gastrointestinal cytomegalovirus disease in the immunocompromised patient. Curr Gastroenterol Rep. Aug 2008;10(4):409-16.
14. Baron JH, Sonnenberg A. Hospital admissions and primary care attendances for nonulcer dyspepsia, reflux oesophagitis and peptic ulcer in Scotland 1981-2004. Eur J Gastroenterol Hepatol. Mar 2008;20(3):180-6
15. Basile U, Cavallaro G, Polistena A, Giustini S, Orlando G, Cotesta D. Gastrointestinal and Retroperitoneal Manifestations of Type 1 Neurofibromatosis. J Gastrointest Surg. Jun 3 2009.
16. Batra, Vandana. Ang, Jocelyn Y. Asmar, Basim I. Staphylococcal Acalculous Cholecystitis in a Child. Southern Medical Journal: February 2003 - Volume 96 - Issue 2 - pp 206-208.
17. Bauer Adalbert. Disginezia gonadică mixată cu pseudohermafroditism feminin. Discuţii pe marginea unui caz de variantă Turner. Conexiuni medicale. Numărul 1-2. Martie 2008
18. Beheshti M, Sadeghpour F. Acute Cholecystitis in Children, Report of Three Cases. Shiraz E-Medical Journal Vol. 8, No. 1, January 2007.
19. Beth Pletcher. Neurofibromatosis, Type 1. EMedicine Updated: Dec 3, 2009.
20. Boccia G., Buonavolonta R., Coccorullo P. et all. Dyspeptic symptoms in children: the result of a constipation-induced cologastric brake? Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 May; 6(5) p.556-560.
21. Bode L, Freeze HH. Applied glycoproteomics--approaches to study genetic-environmental collisions causing protein-losing enteropathy. Biochim Biophys Acta. Apr 2006;1760(4):547-59.
22. Bolar K, Hoffman AR, Mancatis T, Lippe B (2008). "Long-term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome". J. Clin. Endocrinol. Metab. 93 (2): 344–51.
23. Bondy CA; Turner Syndrome Study, Group (2007). "Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group". J Clin Endocrinol Metab. 92 (1): 10–25.
24. Bourke B., Drumm B. Cochrane's epitaph for cisapride in childhood gastroesophageal reflux. Arch.Dis.Child., 2002,vol.86, pag.1-2.

25. Boursier, V; Vignes, S (May 2004). "Limb lymphedema as a first manifestation of primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease)". Journal des maladies vasculaires 29 (2): 103–6.
26. Bouyahia O. Cholestasis in infants: a study of the Children's Hospital of Tunisia, 2008 Feb;86(2):128-35.
27. Burrow TA, Cohen MB, Bokulic R, et al. Gaucher disease: progressive mesenteric and mediastinal lymphadenopathy despite enzyme therapy. J Pediatr. Feb 2007;150(2):202-6.
28. Cabrol S. Syndrome de Turner. Encyclopédie Orphanet. Février 2007.
29. Ceballos-Quintal JM, Pinto-Escalante D, Castillo-Zapata I. A new case of Klippel-Trenaunay-Weber (KTW) syndrome: evidence of autosomal dominant inheritance. Am J Med Genet. Jun 14 1996;63(3):426-7.
30. Chand N, Mihas AA. Celiac disease : Current Concepts in Diagnosis and treatment. J Clin Gastroenterol. 2006 ; 40 (1) : 3-14
31. Charles F. Bellows. Management of Gallstones. The American Family Physician, august 15, 2005.
32. Charmian Quigley, Judith L. Ross. Turner Syndrome. The Hormone Foundation 2008.
33. Chazouillères O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice 3e. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.
34. Clasificaţia Internaţională a Maladiilor, revizia a X-a, Bucureşti, 1993, vol. 1, 1086p.
35. ColonHelp. Gastrita. 21 Iulie 2009
36. Craig W.R., Hanlon-Dearman A., Sinclair C. et all. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4): CD003502.
37. Dahms BB. Reflux esophagitis: sequelae and differential diagnosis in infants and children including eosinophilic esophagitis. Pediatr Dev Pathol. 2004 Jan-Feb;7(1):5-16.
38. Damen G, de Klerk H, Huijmans J, den Hollander J, Sinaasappel M. Gastrointestinal and other clinical manifestations in 17 children with congenital disorders of glycosylation type Ia, Ib, and Ic. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Mar 2004;38(3):282-7.
39. Damry N, Hottat N, Azzi N, Ferster A, Avni F. Unusual findings in two cases of Langerhans' cell histiocytosis. Pediatr Radiol. Mar 2000;30(3):196-9.
40. Daniel More. Eosinophilic Esophagitis. About.com Guide. Medical Review Board.
41. Daniela Brunner, Johannes Spalinger. La coeliakie chez l'enfant. Paediatrica, Vol. 16 No. 3 2005
42. Darrigo LG Jr, Geller M, Bonalumi Filho A, et al. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. J Pediatr (Rio J). Nov-Dec 2007;83(6):571-3.
43. Das JC. Paul N. Indian J Pediatr 2007: 74-287-290.
44. The spectrum of surgical jaundice in infancy. 2003 Oct;38(10):1471-9.
45. De Korwin JD. Avantages et inconvenients des differentes methodes diagnostiques de l infection H Pylori. Gastroenterol Clin Biol 2003:27:380-90.
46. Delchier JC. Les lesions pre-cancereuses gastriques: quelle prevention? Gastroenterol Clin Biol 2004:28(5):172-7.
47. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol. Sep 2 2009
48. Diagnosis of Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease). A Summary of the NASPGHAN, AGA and WGO Guidelines. Revised February 2008
49. Don Gladden. Cholecystitis. eMedicine. May 19, 2010.
50. Donaldson, M D C; E J Gault, K W Tan, D B Dunger (2 2006). "Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer". Arch. Dis. Child 91 (6): 513–520.
51. Dres. Ivonne Rubio. Acrodermatitis enteropatica. Arch Pediatr Urug2001;72(4):298-302.
52. Drogul – pericol pentru toţi!. Politia română, 2009.

53. El-Serag H.B., Richardson P., Pilgrim P. et all. Determinants of gastroesophageal reflux disease in adults with a history of childhood gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jun, 5(6) p.696-701.
54. Emanual Maverakis. Acrodermatitis enteropathica. Dermatology Online Journal 13 (3): 11.
55. Emmanuel Jacquemin, Olivier Bernard. Diagnostic des cholestases du nouveau-né. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 1, Numéro 4, 357-64, Juillet-Août 1998.
56. Eosinophilic Esophagitis: TIGERS Consensus, 2007. http://www.naspghan.org
57. Esposito C., Montupet P., Reinberg O. Laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease during the first year of life. J Pediatr Surg 2001, May; 36(5), p.715-717.
58. Fang YH, Zhang BL, Wu JG, Chen CX. A primary intestinallymphangiectasia patient diagnosed by capsule endoscopy and confirmed at surgery: A case report. World J Gastroenterol 2007;13:2263-2265.
59. Feld JJ, Heathcote EJ (October 2003). "Epidemiology of autoimmune liver disease". J. Gastroenterol. Hepatol. 18 (10): 1118–28.
60. Ferrero GB, Baldassarre G, Delmonaco AG, Biamino E, Banaudi E, Carta C, et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with Noonan syndrome. Eur J Med Genet. Nov-Dec 2008;51(6):566-72.
61. Fishman SJ, Mulliken JB. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. Pediatr Clin North Am. Dec 1993;40(6):1177-200.
62. Funayama E, Sasaki S, Oyama A, Furukawa H, Hayashi T, Yamamoto Y. How do the type and location of a vascular malformation influence growth in Klippel-Trénaunay syndrome?. Plast Reconstr Surg. Jan 2011;127(1):340-6.
63. Gao L, Weck MN, Nieters A, Brenner H. Inverse association between a pro-inflammatory genetic profile and Helicobacter pylori seropositivity among patients with chronic atrophic gastritis: Enhanced elimination of the infection during disease progression?. Eur J Cancer. May 7 2009
64. Gary D. Vogin, MD.H. pylori Vaccine Approved as an Investigational New Drug, 2003
65. Geneviève Jadoul. La maladie coeliaque, à la frontière entre diagnostic et dépistage. La Revue de la Médecine Générale n° 235 septembre 2006.
66. Gherasim L.. Medicina internă. Bolile digestive hepatice şi pancreatice. Editura medicală, Bucureşti, 2002.
67. Gibson P.G., Henry R.L., Coughlan J.L. et all. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD001496.
68. Gilger M.A. Pediatric otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. Curr Gastroenterol Rep. 2003 Jun;5(3) p.247-52.
69. Gina Bressan Schiavon. Acrodermatitis enteropatica:descripcionde siete casos y revision de la literatura. Dermatol Pediatr Lat 2006;4(3):211-216.
70. Goktan C, Pekindil G, Orguc S, Coskun T, Serter S: Bilateral breast edema in intestinal lymphangiectasia. Breast J 2005, 11:360.
71. Gold B.D. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. J Pediatr. 2005 Mar;146(3 Suppl), p.13-20.
72. Green PH,Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007 ; 357 (17) : 1731-43.
73. Green PH.The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. Gastroenterology 2005 ; 128 (Suppl. 1) : S74-8.
74. Haldeman-Englert C. Noonan syndrome. MedlinePlus. 2009 Available at: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001656.htm. Accessed March 2, 2010.
75. Hardikar W, Kansal S, Oude Elferink RP, Angus P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: when should you look further?. World J Gastroenterol. Mar 7 2009;15(9):1126-9.
76. Harrison MS, Wehbi M, Obideen K. Celiac disease: more common than you think. Cleve Clin J Med. 2007 Mar;74(3):216.
77. HAS. Bon usage des technologies de sante. Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie coeliaque? juin 2008

78. Helicobacter Pylori dans les pays en voie de developpement. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines, 2007.
79. Helicobacter Pylori dans les pays en voiede developpement. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines, 2007.
80. Hideki Yasuda. Unusual cases of acute cholecystitis and cholangitis: Tokyo Guideline. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007 January; 14(1): 98–113.
81. Houweling AC, de Mooij YM, van der Burgt I, et al. Prenatal detection of Noonan syndrome by mutation analysis of the PTPN11 and the KRAS genes. Prenat Diagn. Mar 2010;30(3):284-6
82. http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel3.html
83. http://www.ninds.nih.gov/disorders/klippel_trenaunay/klippel_trenaunay.htm
84. http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/ressources/1104.pdf
85. Hurduc Victoria, Dragomir D., Manda Andreea et all. Refluxul gastroesofagian şi astmul bonşic la copil. Revista română de pediatrie, 2007, 1 (1), p.46-57.
86. Poucet. La maladie coeliaque au-dela du regime sans gluten. Le Médecin du Québec, volume 43, numéro 10, octobre 2008
87. Isabel Polanco. Celiac Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 47:S3–S6 # 2008 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
88. Weismu, J. Wedemeyer, S. Kubicka, P. Strassburg, P. Manns. The challenges in primary sclerosing cholangitis – Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. Journal of Hepatology 48 (2008) S38–S57.
89. James P. Franciosi, Terri Brown-Whitehorn, Chris A. Liacouras. Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. Current Pediatric Reviews, 2008, 4, 266-269
90. James P. Franciosi, MSChris A. Liacouras. Eosinophilic Esophagitis: Excerpt from The 5-Minute Pediatric Consult, 2007
91. Jean-Dominique de Korwin. Recommandations d'eradication de Helicobacter pylori en 2008.
92. Jennifer Lynn Bonheur. Biliary Obstruction.eMedicine. Aug 29, 2009.
93. Jian R. Coffin B. Gastroenterol Clin Biol 2003:27:432-9.
94. Johnson NS, Saal HM, Lovell AM, Schorry EK (June 1999). „Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: evidence and proposed interventions". J. Pediatr. 134 (6): 767–72.
95. Judith E Allanson. Noonan Syndrome. GeneReviews. October 7, 2008 Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/#noonan.Management. Accessed July 16, 2011.
96. Milcent. Cholangites sclerosantes de debut neonatal. Universite Rene Descartes - Paris, 2007.
97. K.MB Vinette, K.M Gibney, R. Proujansky,P. T Fawcett. Comparison of PCR and clinical laboratory tests for diagnosing H. pylori infection in pediatric patients. BMC Microbiol. 2004.
98. Kaneko E, Hoshihara Y, Sakaki N, Harasawa S, Ashida K, Asaka M, Asaki S, Nakamura T, Kobayashi K, Kajiyama G, Ogawa N, Yao T, Muto Y, Nakazawa S, Takemoto T. Peptic ulcer recurrence during maintenance therapy with H2-receptor antagonist following first-line therapy with proton pump inhibitor. J Gastroenterol. 2000;35(11):824-31.
99. Kanika Khara. Gall Bladder Symptoms in Children. Published: 2/4/2010
100. Khoshoo V., Le T., Haydel R.M. Jr. et all. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. Chest 2003 Apr;123(4), p.1008-1013.
101. Küry, S; Dréno, B; Bézieau, S; Giraudet, S; Kharfi, M; Kamoun, R; Moisan, Jp (July 2002). "Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica". Nature genetics 31 (3): 239–40.
102. Boyanova, E. Lazarova, C. Jelev, G Gergova, I. Mitov. Helicobacter pylori and Helicobacter heilmannii in untreated Bulgarian children over a period of 10 years. J Med Microbiol 56 (2007), p.1081-1085.

103.L'Association du Syndrome de Turner du Québec.
104.http://www.syndrometurnerquebec.com/index.php?option=com_content&task=view&id=18&Itemid=36
105.Le syndrome de Noonan. Encyclopedie Orphanet Grand Public. www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Noonan-FRfrPub206v01.pdf | Juillet 2006
106.Learning About Noonan Syndrome. National Human Genome Research Institute (NHGRI). 2009 Available at: http://www.genome.gov/25521674. Accessed March 2, 2010.
107.Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, Clay R, Shaughnessy W, Stans A. Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. Pediatrics. Mar 2005;115(3):744-9.
108.Leo A. A. Spee, MD, Marieke B. Madderom, MSc, Maaike Pijpers, MD, Yvonne van Leeuwen, PhD, Marjolein Y. Berger, MD, PhD. Association Between Helicobacter pylori and Gastrointestinal Symptoms in Children PEDIATRICS Vol. 125 No. 3 March 2010, pp. e651-e669.
109.Lepers S, Couignoux S, Colombel JF, Dubucquoi S. La maladie coeliaque de l'adulte : aspects nouveaux. Rev Med Interne 2004 ; 25(1) : 22-34.
110.Li X, Tian J. Multidetector row computed tomography arteriography in the preoperative assessment of patients with Klippel-Trénaunay syndrome. J Am Acad Dermatol. Feb 2009;60(2):345-6; author reply 346.
111.Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. Gastroenterology Clinics of North America. 2008;37:989.
112.Lisa Mark PA-C is the co-director of the Pacific Oaks Women's Education & Resource (P.O.W.E.R.) Center in Sherman Oaks, California. #818-906-6279.
113.Liu NF, Lu Q, Wang CG, Zhou JG. Magnetic resonance imaging as a new method to diagnose protein losing enteropathy. Lymphology. Sep 2008;41(3):111-5.
114.Liu NF, Lu Q, Yan ZX. Lymphatic malformation is a common component of Klippel-Trenaunay syndrome. J Vasc Surg. Dec 2010;52(6):1557-63.
115.Livadas S, Xekouki P, Kafiri G, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C (2005). "Spontaneous pregnancy and birth of a normal female from a woman with Turner syndrome and elevated gonadotropins.". Fertility and Sterility. 83 (3): 769–72.
116.Lohi S et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. Aliment Pharmacol ther 2007; 26:1217-1225.
117.Lopez-Alonso M., Moya M.J., Cabo J.A. et all. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. Pediatrics. 2006 Aug;118(2), p.299-308.
118.Lorete Maria da Silva Kotze. Current concepts in acrodermatitis enteropathica. Case report in a brazilian boy. Aprovado para publicacao em: 30/05/2009.
119.Lynette Gillis. Primary Sclerosing Cholangitis. eMedicine. Jun 19, 2009.
120.Klippel, P. Trénaunay. Ostéohypertrophique de variqueux de Du naevus. Archive générales de médecine, Paris, 1900, 3 : 641-672.
121.MALADIE ULCÉREUSE ET GASTRITES À L'HEURE d'Helicobacter pylori. CONFÉRENCE DE CONSENSUS. 13 octobre 1995 Cité des Sciences et de l'Industrie
122.Malaty H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Best pratice and research clinical gastroenterology 2007:21(2):205-14.
123.Malcolm W.F., Gantz M., Martin R.J. et all.Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2008 Jan;121(1), p.22-27.
124.Maltfertheiner P et al. Current concepts in the management of Helicobacter pilory infection: the Maastricht III consensus report. Gut 2007; 56:772-81.
125.Marc Roger Couturier, Elizabetta Tasca, Cesare Montecucco and Markus Stein. Interaction with CagF Is Required for Translocation of CagA into the Host via the Helicobacter pylori Type IV Secretion System. October 14, 2005.

126.Margarida Figueiredo, Emília Costa, et al. Linfangiectasia Intestinal Primária – Como causa de Enteropatia Exsudativa. J Port Gastrenterol. v.17 n.1 Lisboa jan. 2010
127.Mário C. Vieira. Julio C. Pisanil. Rogério A. Mulinaril. Diagnosis of reflux esophagitis in infants: histology of the distal esophagus must complement upper gastrointestinal endoscopy. . Pediatr. (Rio J.) vol.80 no.3 Porto Alegre May/June 2004.
128.Martin A.J., Pratt N., Kennedy J.D. et all. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. Pediatrics 2002 Jun;109(6), p.1061-1067.
129.Matcovschi C., Procopişin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic, Chişinău , 2004, 1248p.
130.Matta Ain. Acrodermatitis enteropathica-like simulating severe atopic dermatitis: a case report. Publicado na Allergol Immunopathol (Madr). 2008;36:176-9. - vol.36 núm 03.
131.Megraud F. Quand et comment s infecte-t-on par Helicobacter pilory? Gastroenterol Clin Biol 2003:27:374-9.
132.Mews C, Sinatra FR. Cholestasis in infancy. Pediatr Rev. Jun 1994;15(6):233-40; quiz 240.
133.Mihu Ion, Pleşca Viorica . Gastroenterologie pediatrică. Ghid practic, Chişinău, 2007, 218 p.
134.Mihu Ion, Pleşca Viorica . Gastroenterologie pediatrică. Ghid practic, Chişinău, 2007, 218 p.
135.MIHU ION, PLEŞCA VIORICA . Gastroenterologie pediatrică. Ghid practic, Chişinău, 2007.
136.Mihu Ion, Pleşca Viorica. Gastroenterologie pediatrică. Ghid practic, Chişinău, 2007, 218 p.
137.MIHU ION. Boala Celiacă. Chişinău, 2007
138.Mohammad Wehbi, Nicole M Griglione. Gastritis, Acute. Jul 30, 2008
139.Moore D.J., Tao B.S., Lines D.R. et all.double blind placebo controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophagial reflux. J.Pediatr., 2003, vol.143, p.219-223.
140.Moyer V, Freese DK, Whitington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. Aug 2004;39(2):115-28.
141.Mutaz I Sultan. Helicobacter Pylori Infection. Apr 7, 2010
142.Mutaz I Sultan. Peptic Ulcer Disease. Department of Pediatrics, Division of Gastroenterology and Nutrition, Medical College of Wisconsin, Children's Hospital. Nov 5, 2009.
143.Kalach, MD, PhD, K. Mention, MD, D. Guimber, MD, L. Michaud, MD, C. Spyckerelle, MD, F. Gottrand, MD, PhD. Helicobacter pylori Infection Is Not Associated With Specific Symptoms in Nonulcer-Dyspeptic Children. PEDIATRICS Vol. 115 No. 1 January 2005.
144.National Institutes of Health. NIH consensus statement on Celiac disease. NIH Consens State Sci Statements 2004 ; 21 (1) : 1-22.
145.Nawfal R. Hussein, Marjan Mohammadi, Yeganeh Talebkhan, Masoumeh Doraghi, Darren P. Letley, Merdan K. Muhammad, Richard H. Argent, John C. Atherton Differences in Virulence Markers between Helicobacter pylori Strains from Iraq and Those from Iran: Potential Importance of Regional Differences in H. pylori-Associated Disease // Journal of Clinical Microbiology.—2008.—T.46.—№ 5.—C. 1774—1779.
146.Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. et all . Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med 2000 Feb;154(2):150-4.
147.Nielsen, Rasmus G; Husby, Steffen. Eosinophilic Oesophagitis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Association to Allergy. Current Pediatric Reviews, 2008, 4, 266-269
148.NIZARD. Fiche de synthese SCT. Bon usage des anti-inflammatoires non steroidiens. Centre de tratement de la douleur – 2008.
149.Nizard. Fiche de synthese SCT. Bon usage des anti-inflammatoires non steroidiens. Centre de tratement de la douleur – 2008.
150.Noonan JA. Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila). Sep 1994;33(9):548-55.
151.Bratu, V. Maedan, R. Croitoru, O. Pacu, D. Mischianu.Sindromul Klippel-Trenaunay – hemangiom vezical voluminos. Clinica de Urologie, Spitalul Clinic de Urgenflae Militar Central "Dr. Carol Davila", Bucureşti, Romania.

152.Chayouilleres. Cholangite sclérosante. Hôpital Saint-Antoine, Service d'Hépatologie, Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliairesParis, 2009.
153.Olfa Bouyahia. Les cholestases du nouveau né et du nourrisson. La tunisie Medicale - 2008 Vol 86 ( n°02 ) : 128 – 135.
154.Omari T.I., Rommel N., Staunton E. et all. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. J Pediatr 2004 Aug;145(2), p.194-200.
155.Orenstein S.R. Management of supraesophageal copmlications of gastroesophageal reflux descase in infants and children. Am. J.Med., 2000, vol.108, p.139-143.
156.Orenstein S.R. Management of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease in infants and children. Am J Med 2000 Mar 6, p.108, Suppl 4a, p.139-143.
157.Peter A D Steel. Cholecystitis and Biliary Colic. eMedicine. Aug 19, 2010.
158.Ponder B. Human genetics. Neurofibromatosis gene cloned // Nature . — 1990. — T. 346. — C. 703—704. — PMID 2117711
159.Pr. Jean-Marie Saudubray, membre du comité éditorial de l'encyclopédie Orphanet. Acrodermatitis enteropathica. Date de mise à jour : mai 2002.
160.Prandstraller D, Mazzanti L, Picchio FM, et al. (1999). "Turner's syndrome: cardiologic profile according to the different chromosomal patterns and long-term clinical follow-Up of 136 nonpreselected patients". Pediatr Cardiol 20 (2): 108–12.
161.Principles and methods for assessing autoimmunitz associated with exposure to chemicals. World Health Organization 2006
162.Prise en charge terapeutique de l eradication de Helicobacter pilory chez l adulte et l enfant. Afssaps 2005.
163.Rao R, Shashidhar H: Intestinal lymphangiectasia presenting as abdominal mass. Gastrointest. Endosc 2007, 65:522-3.
164.Rasmussen, S.A., and J.M. Friedman. "NF1 Gene and Neurofibromatosis." American Journal of Epidemiology 151, no. 1 (2000): 33–40.
165.Robert P Myers. Pericholangitis. eMedicine. Sep 13, 2010.
166.Rostom A,Murray JA,Kagnoff MF.American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 2006 ; 131 (6) : 1981-2002.
167.Rudolph C.D., Mazur L.J., Liptak G.S. et all.Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001, p.32, Suppl 2, p.1-31.
168.S. Guandalini. A Brief History of Celiac Disease. A pubication of the universitz of Chicago Celiac Disease Center. Summer 2007, Volume 7, Issue 3
169.Sadic J, Borgström A, Manjer J, Toth E, Lindell G. Bleeding peptic ulcer - time trends in incidence, treatment and mortality in Sweden. Aliment Pharmacol Ther. Aug 15 2009;30(4):392-8.
170.Salvia, et al. A Case of Protein-Losing Enteropathy Caused by Intestinal Lymphangiectasia in a Preterm Infant. Pediatrics 2001; 107:2 416-417
171.Sandeep Mukherjee. Gastritis, Atrophic. Jan 3, 2010.
172.Sandeep Mukherjee. Gastritis, Chronic. Aug 24, 2009.
173.Simon S Rabinowitz. Pediatric Protein-Losing Enteropathy. Updated: Aug 17, 2009.
174.Simona Stiriuc. Anemia Biermer (Anemia pernicioasa), 18-01-2010.
175.Simona Stiriuc. Sindrom Reye. 24-01-2010.
176.Sobhani I. Helicobacter pylori et cancer gastrique. Medecine/Sciences 2004:4 (20):431-6.
177.Sontag S.J., O'Connells, Khandelwal S. et all. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. Am J Gastroenterol, 2003, 98 (5), p.987-999.

178.Stéphane Vignes Jérôme Bellanger. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Orphanet Journal of Rare Diseases 2008, 3:5 doi:10.1186/1750-1172-3-5.
179.Sung JY; Costerton JW; Shaffer EA (1992). "Defense system in the biliary tract against bacterial infection". World J. Gastroenterol. 37 (5): 689–96.
180.Sybert VP, McCauley E (September 2004). "Turner's syndrome". N. Engl. J. Med. 351 (12): 1227–38.
181.Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet. Jun 2002;70(6):1555-63.
182.Thomas JE et al. Pediatr Res 1999, 45(2):218-23-Malaty H et al. Lancet 2002; 359:931-5.
183.Turner Syndrome at the National Institute of Child Health and Human Development.
184.Ulcere gastrique et duodenal. Gastrites. Item 290.
185.van Kerkhoven LA, van Rijswijck SJ, van Rossum LG, et al. Open-access upper gastrointestinal endoscopy a decade after the introduction of proton pump inhibitors and helicobacter pylori eradication: a shift in endoscopic findings. Digestion. 2007;75(4):227-31.
186.Vanderhoof J.A., Moran J.R., Harris C.L. et all.Efficacy of a prethickenedinfant formula:a multicentre. Doubleblind, randomized, placebo controlled parallel group trial in 104 infants with symtomatic gastroesophageal reflux.Clin.Pediatr., 2003, vol.42, p.482-495.
187.Vanessa Ngan. Acrodermatitis enteropathica. DermNet NZ bookstore. Updated by Dr Amanda Oakley 2004.
188.Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Orphanet Journal of Rare Diseases 2008;3:5.
189.Vikas Khurana. Primary Sclerosing Cholangitis. eMedicine. Aug 28, 2009.
190.Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, Culver M, Carey JC, Copeland NG, Jenkins NA, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. (англ.) // Cell . — 1990. — Т. 62. — С. 187—192. — PMID 1694727 .
191.Volume Two, Part C: The Alpha-, Beta, Delta and Epsilonproteobacteria // Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / Editor-in-Chief: George M. Garrity. — 2nd Edition. — New York: Springer, 2005. — Т. The Proteobacteria. — P. 1169 — 1189. — ISBN 0-387-9.
192.Waldmann TA, Steinfeld JL, Dutcher TF. The role of gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". Gastroenterology 1961; 41: 197-207.
193.Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, Fountain JW, Brereton A, Nicholson J, Mitchell AL, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. (англ.) // Science . — 1990. — Т. 249. — С. 181—186. — PMID 2134734 .
194.Waswska-Królikowska K., Toporowska-Kowalska E., Krogulska A. et all. Asthma and gastroesophageal reflux in children. Med Sci Monit, 2002, 8(3), p.64-71.
195.WGO Practice Guidelines Maladie coelique, 2007
196.William D. Chey, Benjamin C.Y. Wong and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management.
197.Wilson CL, Song LM, Chua H, et al. Bleeding from cavernous angiomatosis of the rectum in Klippel-Trenaunay syndrome: report of three cases and literature review. Am J Gastroenterol. Sep 2001;96(9):2783-8.
198.Yamamoto H, Tobo T, Nakamori M, Imamura M, Kojima A, Oda Y. Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: a special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q. J Cancer Res Clin Oncol. Jun 2009;135(6):791-8.
199.Zenker M. Genetic and pathogenetic aspects of Noonan syndrome and related disorders. Horm Res. Dec 2009;72 Suppl 2:57-63.

200. Zhang, Zi-cheng. Clinical and Dosimetric Risk Factors of Acute Esophagitis in Patients Treated With 3-Dimensional Conformal Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. American Journal of Clinical Oncology: June 2010 - Volume 33 - Issue 3 - pp 271-275
201. Zielinska I., Czerwionka-Szaflarska M. Assessment of the value of pHmetry results in diagnostics of gastroesophageal reflux as a cause of obstructive bronchitis in children. Med Sci Monit, 2002, 8(3), p,169-174.

**CZU** 616.33-053.2

**M** 71

Mihu, Ion.
Maladiile digestive la copii / Ion Mihu, Olga Tighineanu. –
Ch. : Pontos, 2012. Tipografia (Europress). – 500 p.
1000 ex.
**ISBN** 978-9975-51-408-8.
**CZU** 616.33-053.2
**M** 71

**ISBN** 978-9975-51-408-8.