

**CONSTANTIN BABIUC
VLADA-TATIANA DUMBRAVA**

MEDICINA INTERNĂ

GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE, REUMATOLOGIE

VOL II EDIȚIA a 2-a



Chișinău - 2008

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

CONSTANTIN BABIUC
VLADA-TATIANA DUMBRAVA

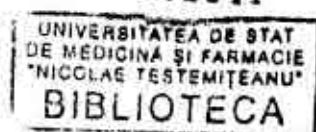
MEDICINA INTERNĂ

GASTROENTEROLOGIE
HEPATOLOGIE
REUMATOLOGIE

Volumul II

EDIȚIA a 2-A

682341



sl

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2008

Aprobat de Consiliul Metodic Central al USMF Nicolae Testemițanu

Recenzenți:

- Mihail POPOVICI** – *directorul Institutului de Cardiologie, academician al AȘ RM, dr.hab.șt.med., profesor universitar*
- Victor GHICAVĂI** – *șef catedră Farmacologie și farmacologie clinică, dr. hab. med., profesor universitar, Om Emerit*
- Sergiu MATCOVSCHI** – *șef catedră medicina internă Nr. 5, dr.hab.șt.med., profesor universitar*

Redactor: Valentina Batâr

Coperta: Veaceslav Popovschi

Machetare computerizată: Elena Curmei

Corectori: Nadejda Koporskaia, Tatiana Colin

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Babiuc, Constantin

Medicina internă: Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie / Constantin Babiuc, Vlada-Tatiana Dumbrava; Min. Sănătății al Rep. Moldova, Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Ed. a 2-a. – Ch.: CEP „Medicina”, 2009. – ISBN 978-9975-915-60-1.

Vol. 2. – 2009. – 748 p. – 400 ex. – ISBN 978-9975-915-64-9

616.33/.37+616.72(075.8)

B11

Întreprinderea de Stat, Firma Editorial-Poligrafică „Tipografia Centrală”,
MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1. Tel.: 43-03-60, 49-31-46

© CEP Medicina, 2008

© Constantin Babiuc,

Vlada-Tatiana Dumbrava, 2008

COLECTIVUL DE AUTORI

Volumul II

- Constantin Babiuc** – profesor universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Vlada-Tatiana Dumbrava** – profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, catedra medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Liliana Groppa** – profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, catedra medicină internă pentru perfecționarea medicilor, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Minodora Mazur** – profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, catedra medicină internă nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Viorica Balan** – doctorand, catedra medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Tatiana Beleuță** – conferențiar universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Elina Berliba** – asistent universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Eugenia Calenici** – conferențiar universitar, doctor habilitat în științe medicale, catedra medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Victoria Juc** – conferențiar, doctor în științe medicale, medic reumatolog categorie superioară
- Iulianna Lupașco** – conferențiar universitar, doctor în științe medicale, medic categorie superioară, secția de hepatologie, Spitalul Clinic Republican
- Svetlana Maev** – cercetător științific, Laboratorul gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Ala Moșneaga-Zoltur** – conferențiar universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Rodica Pascal** – conferențiar universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Angela Peltec** – asistent universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”

- Serghei Popa** – medic-șef adjunct în probleme curative, profil terapeutic al SCR, conferențiar universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Nicolae Proca** – conferențiar universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Ina Romanciuc** – colaborator științific superior, doctor în științe medicale
- Sergiu Rusu** – conferențiar universitar, doctor în științe medicale, catedra morfopatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Eugeniu Russu** – asistent universitar, catedra medicină internă nr. 1, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Olga Tagadiuc** – conferențiar universitar, doctor în științe medicale, catedra biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Ludmila Tofan-Scutaru** – conferențiar universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Svetlana Țurcan** – conferențiar cercetător, doctor în științe medicale, Laboratorul gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Adela Țurcanu** – asistent universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Laura Vremeș** – asistent universitar, doctor în științe medicale, catedra medicină internă pentru perfecționarea medicilor, USMF „Nicolae Testemițanu”

CUPRINS

GASTROENTEROLOGIE

BOLILE ESOFAGULUI	15
Disfagia (<i>Iulianna Lupașco</i>)	15
Acalazia cardiei (<i>Nicolae Proca</i>)	26
Spasmul esofagian difuz (<i>Iulianna Lupașco</i>)	33
Patologia esofagiană funcțională (<i>Iulianna Lupașco</i>)	37
Esofagitele (<i>Iulianna Lupașco</i>)	44
Boala de reflux gastroesofagian (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava,</i> <i>Ina Romanciuc, Iulianna Lupașco</i>)	52

BOLILE STOMACULUI ȘI DUODENULUI

Dispepsia funcțională (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Ina Romanciuc</i>)	70
Gastritele (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Angela Peltec</i>)	83
Ulcerul gastric și duodenal (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava,</i> <i>Adela Țurcanu, Ludmila Tofan-Scutaru</i>)	100

BOLILE INTESTINULUI SUBȚIRE ȘI COLONULUI

Diareea (<i>Svetlana Țurcan</i>)	133
Constipația (<i>Svetlana Țurcan</i>)	148
Sindromul de malabsorbție (<i>Svetlana Țurcan</i>)	156
Sindromul intestinului subțire contaminat, sindromul de disbacterioză intestinală (<i>Svetlana Țurcan</i>)	166
Enteropatia glutenică (<i>Svetlana Țurcan</i>)	175
Sindromul intestinului iritabil (<i>Svetlana Țurcan</i>)	183
Bolile inflamatorii intestinale (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Svetlana Țurcan</i>) ..	194
Colita ulceroasă nespecifică	195
Boala Crohn	206

BOLILE PANCREASULUI

Pancreatita cronică (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Ludmila Tofan-Scutaru</i>)	214
--	-----

BOLILE CĂILOR BILIARE

Colecistita cronică alitiacică (<i>Iulianna Lupașco, Vlada-Tatiana Dumbrava,</i> <i>Adela Țurcanu</i>)	233
Colecistita cronică calculoasă (<i>Iulianna Lupașco, Vlada-Tatiana Dumbrava,</i> <i>Adela Țurcanu</i>)	243
Colangita (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Adela Țurcanu, Iulianna Lupașco</i>)	264

Colangita sclerozantă primitivă (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Adela Țurcanu, Iulianna Lupașco</i>)	273
Disfuncțiile tractului biliar (<i>Iulianna Lupașco, Adela Țurcanu</i>)	282
Disfuncțiile vezicii biliare	284
Disfuncțiile sfincterului Oddi	287

HEPATOLOGIE

BOLILE FICATULUI	293
Hepatitele cronice (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Ina Romanciuc</i>)	295
Icterul (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Elina Berliba</i>)	313
Hiperbilirubinemiile funcționale (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Elina Berliba</i>) ..	323
Hepatita cronică virală B (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Viorica Balan</i>)	327
Hepatita cronică virală C (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Viorica Balan</i>)	339
Hepatita cronică virală D (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Viorica Balan</i>)	350
Hepatita autoimună (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Ludmila Tofan-Scutaru</i>)	356
Steatoza hepatică. Steatohepatita nonalcoolică (<i>Iulianna Lupașco</i>)	364
Ciroza hepatică (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Svetlana Țurcan</i>)	384
Insuficiența hepatică cronică (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Svetlana Țurcan</i>) ...	396
Hipertensiunea portală (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Svetlana Maev</i>)	402
Hemoragia variceală (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Svetlana Maev</i>)	410
Ascita în ciroza hepatică (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Angela Peltec</i>)	418
Encefalopatia hepatică (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Ina Romanciuc</i>)	425
Boala hepatică alcoolică (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Elina Berliba</i>)	433
Ciroza biliară primitivă (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Nicolae Proca</i>)	448
Hemocromatoza (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Adela Țurcanu</i>)	457
Boala Wilson (<i>Vlada-Tatiana Dumbrava, Adela Țurcanu</i>)	464

REUMATOLOGIE

BOLILE REUMATISMALE	471
Febra reumatismală acută (<i>Eugenia Calenici, Constantin Babiuc</i>)	471
Lupusul eritematos sistemic (<i>Minodora Mazur</i>)	487
Sclerodermia sistemică (<i>Constantin Babiuc, Victoria Juc, Vlada-Tatiana Dumbrava</i>)	508
Dermatomiozita. Polimiozita (<i>Constantin Babiuc, Ala Moșneaga-Zoltur</i>)	537
Boala mixtă a țesutului conjunctiv (<i>Constantin Babiuc, Rodica Pascal</i>)	553
Artrita reumatoidă (<i>Liliana Groppa, Laura Vremeș</i>)	560
Spondiloartritele seronegative (<i>Minodora Mazur</i>)	589
Artritele reactive (<i>Minodora Mazur</i>)	590
Spondilita anchilozantă (<i>Constantin Babiuc, Ala Moșneaga-Zoltur</i>)	595
Artrita psoriazică (<i>Constantin Babiuc, Eugeniu Russu</i>)	612
Guta. Artrita gutoasă (<i>Constantin Babiuc, Olga Tagadiuc</i>)	624
Periartrita nodoasă (PAN) (<i>Liliana Groppa</i>)	634
Granulomatoza Wegener (<i>Eugeniu Russu, Rodica Pascal</i>)	644

Vasculita crioglobulinemică (<i>Constantin Babiuc, Eugeniu Russu</i>)	650
Purpura Henoch-Schönlein (<i>Constantin Babiuc</i>)	659
Trombangeita obliterantă (Boala Buerger) (<i>Constantin Babiuc</i>)	666
Arterita temporală (<i>Constantin Babiuc, Tatiana Beleuță</i>)	671
Arterita Takayasu (<i>Constantin Babiuc</i>)	675
Boala anti-membrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture) (<i>Constantin Babiuc</i>)	682
Boala Behcet (<i>Tatiana Beleuță, Olga Tagadiuc</i>)	687
Sindromul Sjögren (<i>Constantin Babiuc, Tatiana Beleuță</i>)	692
Boala Paget a osului (<i>Tatiana Beleuță, Olga Tagadiuc</i>)	701
Osteoartroza (<i>Serghei Popa, Constantin Babiuc</i>)	708
INDICE ALFABETIC	736

ABREVIERI

5-NT	5 nucleotidază
AAN	anticorpi antinucleari
AAS	acid acetilsalicilic (aspirină)
AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului
Ac	anticorp
ADH	alcooldehidrogenază
ADN	acid dezoxiribonucleic
Ag	antigen
AGL	acizi grași liberi
AINS	antiinflamatoare nonsteroidiene
ALDH	aldehiddehidrogenază
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali
ANA	anticorpi antinucleari
ANCA	anticorpi anticitoplasmă a neutrofilelor
anti-ASGPR	anticorpi îndreptați împotriva antigenilor membranari hepatocitari
anti-HBcor	anticorpi către antigenul HBcor
anti-HBe	anticorpi către antigenul HBe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-HCV	anticorpi către virusul hepatic C
anti-HDV	anticorpi către virusul hepatic D
anti-LKM	anticorpi antimicrozomali
anti-U₁-RNP	anticorpi antinucleoproteici U ₁
AP	artrită psoriazică
AR	artrită reumatoidă
ARA	asociația reumatologilor americani
ARN	acid ribonucleic
ASK	antistreptokinază
ASL - S	antistreptolizină - S
ASL-O	antistreptolizină - O
AST	aspartataminotransferază
ATP	adenozintrifosfat
Auto-Ac	autoanticorpi
AV	atrioventricular
BRGE	boala de reflux gastroesofagian
BMȚC	boală mixtă a țesutului conjunctiv
C	complement
CBP	ciroză biliară primitivă
celule LE	celule ale lupusului eritematos
CF	ciclofosfan
CFK	creatinfosfokinază
CH	ciroză hepatică

CI	complex imun
CIC	complex imun circulant
CMH (HLA)	complex major de histocompatibilitate
CMV	citomegalovirus
COX	ciclooxigenază
CPGER	colangiopancreatografie endoscopică retrogradă
CPT	capacitate pulmonară totală
CVP	capacitate vitală pulmonară
DF	dispepsie funcțională
DM	dermatomiozită
EASL	Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului
ECG	electrocardiogramă
EchoCG	ecocardiografie
ECLAM	European Consensus Lupus Activiti Measurement
EH	encefalopatie hepatică
Er	eritrocite
ERCP	colangiopancreatografie endoscopică retrogradă
FA	fosfatază alcalină
FAN	factor antinuclear
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FE	fosfolipide esențiale
FGDS	fibrogastroduodenoscopie
FR	factor reumatoid
FRA	febră reumatismală acută
GAG	glicozaminoglicani
GC	glucocorticoizi
GCS	glucocorticosteroizi
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
GOT	glutamate-oxaloacetic transaminază (AST)
GPT	glutamate-piruvat transaminază (ALT)
HAI	hepatită autoimună
HAV	virus hepatitic A
Hb	hemoglobină
HBV	virusul hepatitei B
HC B	hepatită cronică B
HC C	hepatită cronică C
HC D	hepatită cronică D
HC	hepatită cronică
HCV	virus hepatitic C
HDS	hemoragie digestivă superioară
HDV	virusul hepatitei D
HEV	virusul hepatitei E
HFV	virusul hepatitei F
HGV	virusul hepatitei G
HLA	complex major de histocompatibilitate

HP	Helicobacter pylori
Ht	hematocrit
HTA	hipertensiune arterială
HTP	hipertensiune portală
IFA	insuficiență funcțională a articulației
IFN	interferon
Ig	imunoglobulină
IGF	insulin-like grow factor
IL	interleukină
IPP	inhibitorii pompei protonice
LB	limfocit B
LDH	lactatdehidrogenază
LDH-5	izofracție 5 a LDH
LES	lupus eritematos sistemic
LT	limfocit T
MBG	membrană bazală glomerulară
MEOS	sistemul enzimatic oxidant microsomal
N	nivel normal
NK	kileri naturali (subpopulație a limfocitelor)
OA	osteoartroză
OAD	osteoartroză deformantă
OCT	ornitincarbamiltransferază
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OPL	oxidare peroxistică a lipidelor
PAN	periarterită nodoasă
PBH	puncție-biopsie hepatică
PCR	reacție de polimerizare în lanț
PDGF	factor plachetar de creștere
PHS	purpură Henoch-Schönlein
PM	polimiozită
PSB	peritonită spontană bacteriană
PTH	hormon paratiroidian
RBTL	reacție de blastotransformare a limfocitelor
SA	spondiloartrită anchilozantă
SAFL	sindrom antifosfolipidic
SASn	spondiloartrită seronegativă
SEI	sfincterul esofagian inferior
SHNA	steatohepatită nonalcoolică
SHR	sindrom hepatorenal
SII	sindromul intestinului iritabil
SLA	anticorpi antiantigen solubil hepatic
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă
SNA	steatoză hepatică nonalcoolică
SNC	sistem nervos central
SSZ	sulfasalazină

STH	somatotrop hormon
T₃	triiodtironină
T₄	tiroxină
TG	trigliceride
TA	tensiune arterială
TC	tomografie computerizată
TIPS	șunt transjugular intrahepatic portosistemic
TNF	factor de necroză tumorală
VR	volum rezidual
VHS	virus herpes simplex
VSH	viteză de sedimentare a hematiilor

GASTROENTEROLOGIE

BOLILE ESOFAGULUI

DISFAGIA

Disfagia este definită ca o senzație de încetinire sau de oprire a tranzitului bolului alimentar prin cavitatea orală, faringe sau prin esofag.

Deglutiția prezintă un act complex care inițial se desfășoară voluntar cu participarea mușchilor striati, ai cavității bucale, faringelui, laringelui și esofagului. La nivelul esofagului deglutiția se realizează reflex prin unde peristaltice. Persoana sănătoasă înghite mai mult de 600 ori timp de 24 de ore.

Centrul de gluțiție se află în bulb. El primește excitațiile aferente prin nervii trigemen, glosofaringian și vag, iar eferențele trec pe calea acelorași nervi, la care se adaugă hipoglosul. Reflexul de deglutiție este o serie complexă de evenimente care servesc atât la împingerea alimentelor prin faringe și esofag, cât și la prevenirea pătrunderii lor în căile aeriene.

În procesul de trecere a bolului alimentar se constată următoarele etape:

- orală
- oral-propulsivă
- faringiană – transferul bolului din faringe în esofag
- esofagiană – evacuarea bolului din esofag în stomac

În *faza orală* alimentele pătrund în cavitatea bucală, unde se prelucrează și formează bolul alimentar cu participarea limbii.

Faza oral-propulsivă se caracterizează prin ridicarea limbii și transferul bolului alimentar în faringe.

Faza faringiană se realizează prin ridicarea palatului moale și închiderea cavității nazofaringiene; laringele și osul hioid se mișcă anterior și în sus; epiglota se mișcă posterior și în jos pentru închiderea căilor aeriene. În această fază respirația se stopează, faringele se scurtează, laringele se mișcă anterior și sfincterul esofagian superior se deschide. Con tracția constrictorului faringian superior participă în deplasarea bolului alimentar în esofag.

În *faza esofagiană* alimentele pătrund în esofag. Transportarea alimentelor prin esofag se datorează undelor peristaltice, care încep cu actul de deglutiție și se răspândesc distal până la sfincterul cardinal cu o viteză de 2-6 cm/sec. Sfincterul esofagian inferior se deschide și bolul alimentar pătrunde în stomac.

Unda peristaltică care se dezvoltă în procesul deglutiției este denumită peristaltică primară și se realizează prin contracția secvențială a mușchilor, de-a lungul întregului traiect de înghițire. Ca o consecință a dilatării esofagului de către bolul alimentar, în treimea inferioară a esofagului, apar undele peristaltice secundare, cauzate de iritarea locală a mucoasei esofagului și activarea reflexelor

intramurale în mușchii netezi. Conracțiunile terțiare sunt neperistaltice, întrucât se produc simultan pe un lung segment esofagian. Undele peristaltice terțiare, de obicei, lipsesc la persoanele sănătoase, rar apar la senili.

Transportul normal al bolului alimentar prin traiecul de deglutiție depinde de factori diferiți: de starea cavității bucale, de patologia faringelui, de prezența amigdalitei, de caracterul sau mărimea bolului ingerat sau de caracterul alimentelor ingerate, de diametrul luminal al traiecului deglutiției, de contracția peristaltică și de inhibiția deglutitivă adecvată, de relaxarea normală a sfincterelor esofagiene (superior, inferior) în perioada deglutiției.

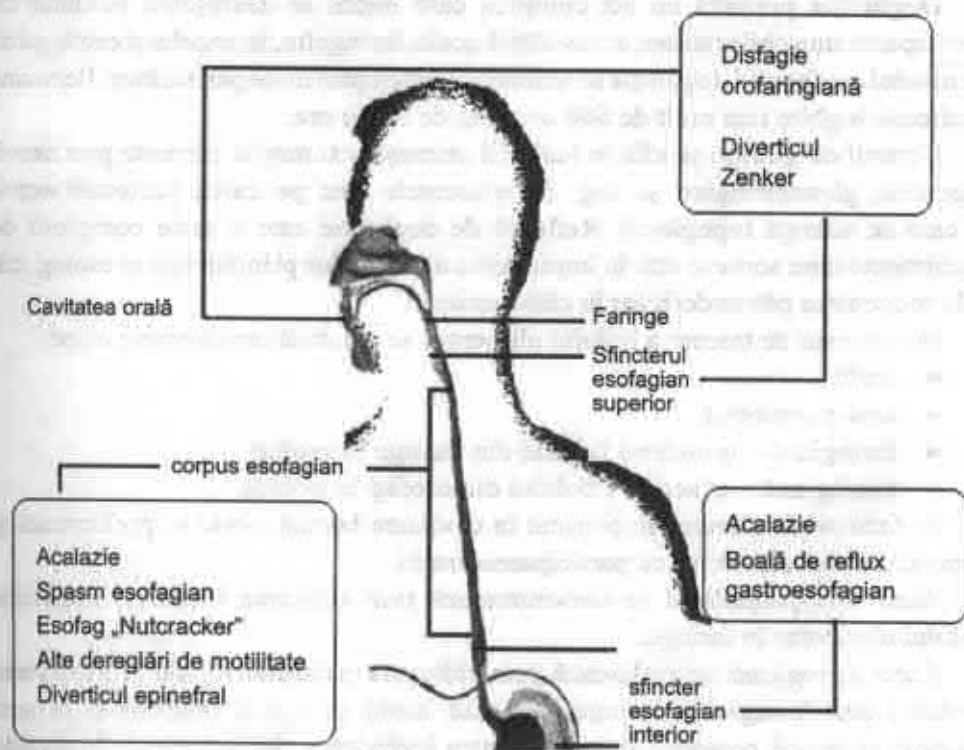


Fig. 1. Formele disfagiei

Disfagia orofaringiană constituie o problemă importantă la vârstnici, circa 15-20% din oamenii peste 60 ani suferă de disfagie. La vârstnicii peste 85 ani frecvența disfagiei este de 18 ori mai mare versus persoanele sub 25 ani. Dintre pacienții cu ictus cerebral acut circa 50% au semne de disfagie orofaringiană.

După caracterul apariției, disfagia poate fi *acută* sau *cronică* (tab. 1).

Disfagia acută apare în:

- procese inflamatorii (amigdalite, faringite, flegmon amigdalian sau faringian, esofagite virale, bacteriene sau micotice);
- arsuri chimice (substanțe corozive: baze și acizi);
- leziuni traumatice (corp străin sau prin instrumental);

- edem alergic (înțepături de insecte, boala serului);
- paralizii de nervi cranieni (glosofaringieni și vag, în cadrul unor accidente vasculare cerebrale sau al unor procese intracerebrale);
- compresiuni extraesofagiene dezvoltate rapid (anevrism disecant de aortă);
- infecții generale (botulism, tetanos, encefalite, difterie);
- intoxicații neurologice;
- isterie etc.

Tabelul 1

DISFAGIA CRONICĂ

Poate fi de diferită localizare, organică sau funcțională, cu dereglări motorii și neuromusculare, cu compresiune extraesofagiană	Progresivă	Cauze organice
	Agravată brusc	Prin spasm supraadăugat cu alimente insuficient masticate
	Intermitentă, paradoxală	Cauze funcționale

Disfagia se divizează și în funcție de circumstanțele de apariție (tab. 2).

Tabelul 2

FORMELE DISFAGIEI

Tipul disfagiei	Circumstanțe de apariție	Cauze
Disfagie veritabilă	Inițial pentru solide (carne, fructe etc.), apoi pentru alimente păstoase și lichide	Obstacol organic care reduce lumenul esofagian la jumătate (diametru < 12 mm)
Disfagie paradoxală	Inițial pentru lichide, apoi și pentru solide	Tulburări de motilitate

În dezvoltarea disfagiei orofaringiene participă diferiți factori.

1. *Leziuni structurale*

- *Îngustare intrinsecă* (bol mare, corp străin, carcinom orofaringian, carcinom esofagian proximal, tumori esofagiene benigne, stricturi esofagiene superioare, afecțiuni inflamatorii).
- *Compresiune extrinsecă* (spondilită cervicală, abcese și tumori retrofaringiene, glandă tiroidă mărită, diverticul Zenker, compresiune vasculară, limfadenopatie cervicală).

2. *Boli neuromusculare*

- *Patologia sistemului nervos central* (accident cerebral vascular, boala Parkinson, scleroză laterală amiotrofică, alte leziuni de neuron motor inferior, tumori cerebrale).

- *Dereglări congenitale și degenerative* (coreea Huntington, scleroză multiplă, tabies dorsalis, poliomielită).
- *Patologia nervilor cranieni* (diabet zaharat, paralizia nervului laringian recurent - tumoare mediastinală, intervenții chirurgicale).
- *Patologia mușchilor scheletici* (miopatie inflamatorie, polimiozită, dermatomiozită, sclerodermie și boli de colagen înrudite).
- *Distrofia musculară* (distrofia musculară oculofaringiană, miotonie distrofică, alte dereglări musculare, boli tiroidiene).
- *Alte dereglări neuromusculare* (disfuncția cricofaringiană, miastenia gravis, amiloidoză, botulism)

Un rol major în apariția disfagiei au și diferite medicamente. Benzodiazepinele, neurolepticele, anticonvulsivantele provoacă slăbiciunii faringiene; corticosteroidele, hipolipemianțele participă în apariția miopatiei. Pe fundalul de terapie cu antibiotice se dezvoltă inflamația și edemul orofaringian; xerostomia apare la pacienții care utilizează preparate anticolinergice, antihipertensive, antihistaminice, antipsihotice, anticonvulsivante, antiparkinsonice, antidepresante, antineoplazice, anxiolitice, miorelaxante, diuretice.

TABLOUL CLINIC, în mare parte, ajută la stabilirea cauzei disfagiei. Este importantă legătura disfagiei cu actul deglutiției, dependența ei de caracterul alimentelor, de evoluția bolii, de prezența altor simptome.

Pentru **disfagia orofaringiană** sunt caracteristice următoarele simptome:

- | | |
|---|--|
| • dificultăți la începutul înghițirii; | • dificultăți la înghițirea alimentelor lichide; |
| • regurgitare nazală; | • voce nazală; |
| • hipersalivație; | • dereglare a văzului (diplopie, ptoză); |
| • tuse sau dispnee la deglutiție (consecință a aspirației), | • astenie, care se amplifică spre seară; |
| • reflex de tuse diminuat; | • schimbări în alimentația cotidiană; |
| • pneumonii recurente; | • pierdere ponderală inexplicabilă. |
| • senzație de nod în gât la nivelul faringelui; | |

O altă formă de disfagie este **disfagia esofagiană**. Cauzele principale ale disfagiei esofagiene sunt multiple:

- **Dereglări neuromusculare (de motilitate):**
 - *primare* (acalazia, spasmul esofagian difuz, esofag Nutcraker sau peristaltism hipertensiv, spasmul sfîcterului esofagian inferior, dereglări nespecifice de motilitate a esofagului);
 - *secundare* (dereglări de motilitate a esofagului cu esofagită de reflux, sclerodermia, alte colagenoze).
- **Leziuni mecanice:**
 - *intrinsece* (stricturile peptice, inel Schatzki, tumori benigne și maligne, diverticuli esofagieni, leziuni medicamentoase, corpi străini);
 - *extrinsece* (compresiunea vasculară, anomalia mediastinală, osteoartrită cervicală).

Diferite medicamente (anticolinergice, teofiline, blocații canalelor de calciu, beta-blocații) provoacă dereglări de motilitate sau reflux gastroesofagian exacerbate. În apariția inflamației esofagiene participă tetraciclinele, preparatele de fier, chinidinele, AINS etc.

Pentru **disfagia esofagiană** sunt caracteristice următoarele simptome:

- pirozis;
- miros fetid din gură;
- dureri retrosternale;
- tuse și dispnee;
- pneumonii recurente;
- senzație de stagnare a bolului alimentar la nivelul esofagului;
- regurgitație;
- hipersalivație;
- **vomă esofagiană** (simptom alarmant);
- hemoragie (simptom alarmant);
- schimbări în alimentația cotidiană;
- pierdere ponderală inexplicabilă.

DIAGNOSTICUL definitiv se stabilește după un complex de investigații instrumentale. Pentru diagnosticul **disfagiei orofaringiene** este importantă îndeplinirea *testului de deglutiție*, care se bazează pe determinarea timpului în care pacientul înghite 50 - 150 ml de apă și numărul actelor de deglutiție. Viteza deglutiției $10,94 \pm 0,89$ ml/s, intervalul dintre actele de deglutiție $1,47 \pm 1,11$ s. Testul este sensibil > 95%, dar nu atestă prezența aspirației.

La majoritatea pacienților se efectuează *nazofaringoscopia*; *esofagoscopia cu biopsie* din zona patologică; *endosonografia*, după indicație.

Examenul radiologic baritat, efectuat în mai multe poziții (radioscopia și radiografia esofagului), permite aprecierea poziției, formei, dimensiunilor, conturului esofagului, caracterului reliefului mucoasei, a tulburărilor de motilitate esofagiană. În scopul sporirii informativității diagnostice a maladiilor esofagului, se folosește metoda cu dublu contrast, pneumomediastinografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară. Aceste metode fac posibilă depistarea modificărilor din organele mediastinale (mărirea în volum a ganglionilor limfatici mediastinali, anevrism de aortă, tumori etc.).

Esofagoscopia este o metodă foarte importantă prin care se determină inflamațiile la nivelul esofagului, tumorile benigne sau maligne, stricturile, corpii străini. Metoda se completează cu biopsie din zona patologică.

Endosonografia se efectuează prin introducerea în esofagoscop a unui transductor cu ultrasunete. Metoda este valoroasă prin capacitatea de diagnosticare a tumorilor esofagiene.

Monitorizarea pH-ului esofagian timp de 24 ore apreciază nu numai nivelul pH-ului, dar și timpul sumar de scăderi ale pH-ului pe parcursul unei diurne (sub 4,0), numărul episoadelor de reflux, cu durata de peste 5 min, durata maximă a refluxului gastroesofagian, facilitează determinarea eficacității preparatelor cu efect antisecretor și antireflux, alegerea optimă a dozei de medicamente.

Esofagotonomanometria (kimografia) posedă oportunitatea de evaluare a activității motorii a peretelui esofagului și a tonicității SEI. Această metodă permite determinarea amplitudinii și duratei contracțiilor peretelui esofagian, a

stabilă creșterea numărului episoadelor de relaxare spontană a lor (BRGE) sau lipsa relaxării SEI (acalazia cardiacă); studierea eficacității preparatelor medicamentoase.

Manometria posedă oportunitatea de evaluare a activității motorii a esofagului; se indică în cazul când în timpul examenului radiologic baritat sau FGS nu au fost depistate aceste dereglări.

Evaluarea pasajului alimentelor prin esofag este posibilă prin *scintigrafia cu Tc^{99m}*. Pasajul alimentelor prin esofag mai mult de 10 secunde denotă reducerea activității peristaltice a peretelui esofagian (sclerodermia).

O metodă contemporană, care reflectă diferite etape de deglutiție și prezintă „standardul de aur”, este *videofluorografia*. Această metodă constă în deglutiția bolului alimentar amestecat cu bariu. Radiografia se efectuează în dinamică, iar imaginile se transferă la videomonitor și se studiază în comun de către medicii radiolog și gastroenterolog.

Pentru examen endoscopic în ultimii ani se utilizează *minicapsula videoscopică* (Pill Cam).

Un diagnostic corect se bazează pe date anamnestice, cercetări clinico-instrumentale și pe efectul tratamentului (fig. 2).

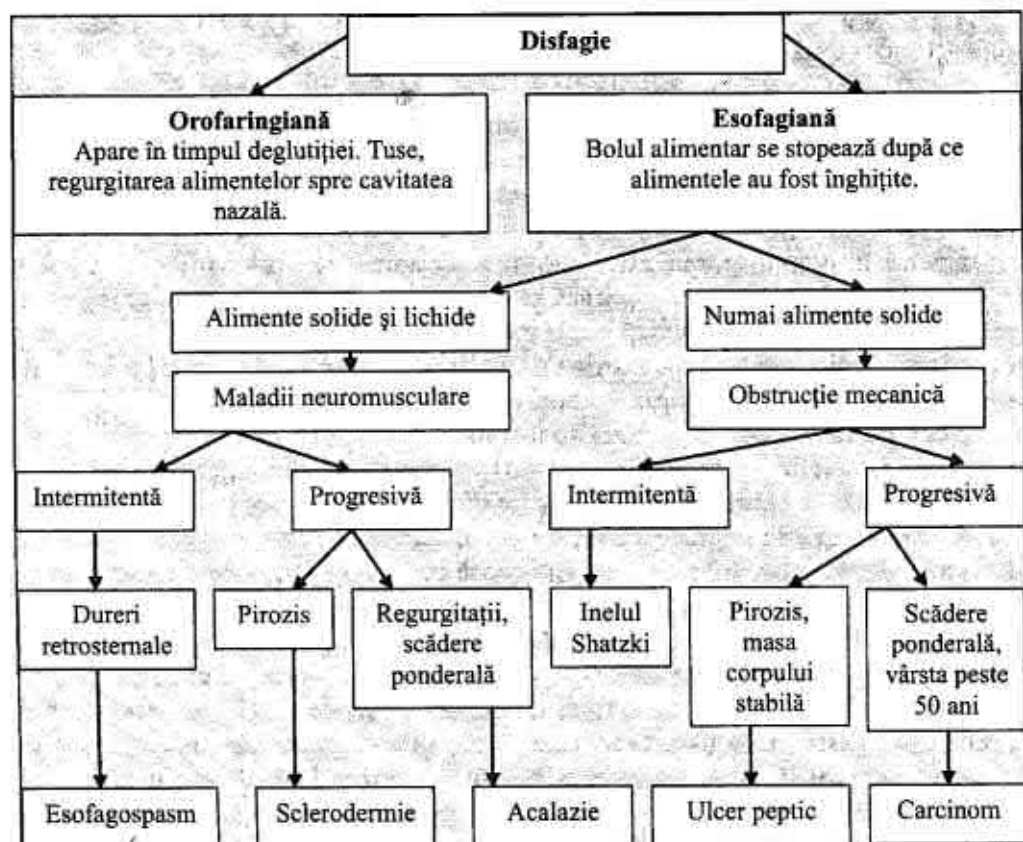


Fig. 2. Algoritm de diagnostic al disfagiei

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Cu disfagia frecvent se asociază așa simptome ca:

- sughiț (afectarea 1/3 inferioare a esofagului);
- regurgitații (acalazie, diverticuli, incompetența cardiei);
- eructații + regurgitații (reflux gastroesofagian cu esofagită);
- hipersalivație (boli infecțioase, intoxicații, leucoze etc.);
- hiposalivație (anemie feriprivă, carențe vitaminice, acidoză diabetică, insuficiență renală etc.);
- paretezii de limbă (anemie B₁₂-deficitară etc.);
- refluxarea lichidelor pe nas (paralizie de nerv vag, paralizie a ambilor nervi glosofaringieni, miastenia gravis etc.);
- disfonie (BRGE, patologia laringelui, tulburări neuromusculare etc.).

Disfagia în sclerodermie. Din cauza procesului de fibroză, ce interesează sfincterul esofagian inferior, se dezvoltă refluxul gastroesofagian, esofagita cu evoluție spre stenoză.

Spasmele esofagiene apar în cadrul unor tulburări neurovegetative sau ca manifestări reflexe ale unor patologii de vecinătate (coronaropatii, stomac „în cascadă”, duodenită, colecistopatii, neuropatia diabetică, scleroza laterală amiotrofică).

Dintre afecțiunile cronice este de menționat **cancerul esofagian**, mai caracteristic pentru bărbații în vârstă. Boala evoluează progresiv, cu disfagie și odinofagie, sialoree, cu dereglarea tranzitului produselor solide, apoi și al celor lichide. În stadiile tardive apar complicații locale (perforația cu mediastenită, fistule esofagobronșice, hemoragia digestivă superioară, metastaze în diferite organe, paralizia nervului recurent cu disfonie).

Hernia hiatală se atestă la circa 50% de vârstnici, mai des la femei. Se depistează următoarele tipuri de hernie (după Akerlund):

- *tip I* – brahiesofag (afecțiune congenitală sau dobândită prin retracții fibroase după esofagită și ulcer, care prezintă circa 2% dintre cazuri);
- *tip II* – hernie paraesofagiană - 8% dintre cazuri;
- *tip III* – hernie prin alunecare a unei porțiuni din stomac cu esofag sinuos – 90% dintre cazuri.

În tipurile I și III cardia și o porțiune din stomac se află deasupra diafragmului. Pentru această patologie sunt caracteristice: disfagia din cauza esofagitei cu dureri retrosternale poziționale, pirozismul, eructațiile. Mai rar hernia hiatală decurge asimptomatic sau cu anemie feriprivă severă. Complicațiile herniilor sunt: esofagita peptică de reflux, ulcerul esofagian, hemoragia digestivă, strangularea sacului herniar, pneumopatiile de aspirație.

Diverticuli esofagieni (fig. 3) reprezintă dilatări saciforme ale peretelui esofagian, orientate spre mediastin. Cel mai des diverticuli esofagieni se depistează la persoanele cu vârsta mai mare de 50 ani. După proveniență, diverticuli esofagieni pot fi ereditari sau dobândiți. În funcție de mecanismul lor de dezvoltare,



Fig. 3. Examenul radiologic baritat în diverticulul esofagian



Fig. 4. Examenul radiologic baritat în diverticulul Zenker

deosebim diverticuli pulsativi (provocați de creșterea presiunii intraluminale) și de tracțiune (ca urmare a aderențelor între esofag și țesuturile adiacente cu ganglionii limfatici hilari sau din zona bifurcației traheei, care tracționează spre sine o porțiune a peretelui esofagian).

Există diverticuli veritabili (peretele diverticulului conține toate straturile peretelui esofagian) și pseudodiverticuli (stratul mucos și cel submucos se protruzează prin defectul muscular al peretelui esofagian).

Diverticulul Zenker (fig. 4) se formează ca rezultat al dilatării defectului fiziologic din peretele muscular la nivelul faringelui, printre fibrele musculare oblice ale constrictorului faringian inferior și al sfincterului cricofaringian. Pentru această patologie este caracteristică prezența disfagiei cu regurgitații, însoțită de sialoree, miros fetid din gură, tuse, bronșite, pneumonii prin aspirație (conținutul esofagian nimereste în arborele bronșic), senzația de corp străin în gât.

Diverticuli din treimea medie a esofagului constituie cea mai mare parte (60-80%) dintre toți diverticuli esofagieni. Cel mai frecvent ei sunt localizați superior de intersecția esofagului cu bronhia principală.

Dintre patologiile concomitente sunt caracteristice modificări la nivelul plămânilor și cele mediastinale, ceea ce este în favoarea mecanismului de tracțiune în formarea acestui tip de diverticuli. Deseori diverticuli cu astfel de localizare

au o evoluție asimptomatică, dar pot fi asociați (diverticuli mari) cu disfagie, eructații, dureri retrosternale. Complicațiile sunt rare. Mai des au loc pneumonii prin aspirație, bronșite. Sunt posibile ulcere cu perforație, tumori maligne, fistule esofagobronșice.

Diverticuli din treimea inferioară (epifrenali) a esofagului, de obicei, sunt de pulsiune. Simptome caracteristice: disfagie, dureri în cutia toracică, tuse nocturnă, regurgitație, senzație de presiune retrosternală după deglutiție sau de plenitudine postprandială. Evoluția diverticuli epifrenali este, de regulă, benignă, se caracterizează prin creștere lentă. Complicațiile acestor diverticuli pot fi: diverticulita, mai rar hemoragia digestivă superioară, ulceratii și perforația punții, fistule esofagobronșice, mediastenita, pneumoniile aspiratoare.

Evoluția disfagiei depinde de cauza care provoacă acest simptom. În maladiile organice (cancer, acalazie, stricturi) simptomatologia clinică progresează. Evoluția intermitentă a bolii se observă în procesele inflamatorii ale esofagului, în tulburările funcționale, diverticuli etc.

TRATAMENT. Tratamentul pacienților cu disfagie include metodele de reabilitare și tratamentul medicamentos.

Metodele de reabilitare. Pacienților cu disfagie, indiferent de cauza bolii, se recomandă un regim alimentar rațional, evitarea alcoolului, fumatului. Este strict interzisă folosirea medicamentelor cu potențial de provocare a ulcerelor (antiinflamatoare nonsteroidiene, săruri de potasiu, hormoni steroizi etc.). *Dieta specială* este comună pentru toți pacienții cu disfagie. Regimul alimentar depinde de posibilitățile pacienților de a înghiți alimentele solide sau lichide. La pacienții care nu pot înghiți alimentele solide (carne, pâine) se recomandă alimentație semilichidă. La pacienții care nu pot înghiți alimentele lichide se recomandă mâncare pregătită special în mod solid.

„*Swallow therapy*” (terapia de glutiție) există în 3 variante: exercițiile posturale (poziționale); terapia directă - exerciții în timpul deglutiției; terapia indirectă - exerciții speciale pentru consolidarea mușchilor care participă în deglutiție.

Terapie de electrostimulare cu utilizarea aparatelor speciale; electrozii se plasează pe suprafața diferitor mușchi care participă în deglutiție.

Majoritatea bolnavilor cu disfagie necesită administrarea *preparatelor antiacide* (*maalox, almagel* etc.), a *preparatelor cu bismut* (*de-nol*), a *citoprotectorilor* (*sucralfat*), *novocainei 1%* per os, vitaminelor grupei B, A, a *preparatelor sedative*; psihoterapie.

Disfagia reprezintă un sindrom aflat la intersecția diferitor specialități medicale (medicină internă, neurologie, psihiatrie, otorinolaringologie, hematologie, oncologie, chirurgie). Tratamentul, prognosticul și profilaxia disfagiei sunt determinate nu atât de prezența sindromului dat, cât de cauzele care au provocat apariția lui și necesită un tratament diferențiat adecvat (*tab. 3*).

Tabelul 3

TRATAMENTUL DIFERENȚIAT AL PACIENȚILOR CU DISFAGIE

Pareze, scleroză multiplă	Dietă specială, exerciții speciale, „swallow therapy”
Infarct medular lateral	Întoarcerea capului în direcția infarctului, dietă specială, „swallow therapy”
Stricturi peptice esofagiene, acalazie	Dilatație
Cancer esofagian	Esofagectomie
Boala de reflux gastroesofagian	Dietă specială, evitarea fumatului, alcoolului, condimentelor, mâncare în poziția șezând, restricția poziției orizontale după mâncare, terapie medicamentoasă cu IPP, H2 blocante, antiacide
Scleroza amiotrofică laterală	Dietă specială, exerciții speciale, „swallow therapy”, consultații și recomandări psihologice speciale
Boala Parkinson, polimiozita, miastenia gravis	Dietă specială, exerciții speciale, „swallow therapy”, terapie medicamentoasă individuală
Metodele chirurgicale	Miotomia cricofaringiană Bypass-ul cavității orale și faringiene Gastrostomia endoscopică percutană
Alimentația parenterală	La pacienții cu pneumonii recurente din cauza aspirației în timpul alimentației enterale

Bibliografie

1. Castel D.O., Katz P.O., *Approach to the patient with Dysphagia and Odinophagia*. In *Textbook of Gastroenterology*, vol I, Yamada T (Ed), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999: 683-693.
2. Diculescu M., Voiosu M., *Compendiu de gastroenterologie*. Sub red. Radu Voiosu, Runa, București, 2004, p.90-96.
3. Ekberg O., Olsson R., *The pharyngoesophageal segment: functional disorders*. // *Dis of the Esophagus*, 1995, 8: 252-256.
4. Eslick G.D., Fass R., *Noncardiac chest pain: evaluation and treatment*. // *Gastroenterol Clin. North. Am.*, 2003, jun, 32(2): 531-552.

5. Gerasim L., *Medicina internă*. 1999, V. 2: 11-33.
6. Oproiu C., *Bolile esofagului* // *Medicina internă*, vol. III „Bolile digestive, hepatice și pancreatice” sub redacția Gherasim L., Editura medicală, București, 1999, p.11-83.
7. Pascu O., *Esențialul în gastroenterologie și hepatologie*, Editura Națională, București, 2003, p. 29-35.
8. Trifan A., Stanciu C., *Bolile esofagului* // în „Tratat de gastroenterologie”, vol. 1, coordonator Grigorescu M., Editura Medicală Națională, București, 2001, p. 213-296
9. Ивашкин В., Шептулин А., *Болезни пищевода и желудка*. «Мед-пресс-информ», Москва, 2002, стр. 7-47.
10. Питер Мак Нелли, *Секреты гастроэнтерологии*. Пер. с англ. А. Курыгина, И. Осипова. Москва, ЗАО «Издательство Бином», Санкт-Петербург, «Невский диалект», 2001, стр. 40-46.

ACALAZIA CARDIEI

Acalazia cardiei este o tulburare motorie a musculaturii netede a esofagului de etiologie necunoscută, caracterizată manometric prin relaxare insuficientă sau absentă a sfîncterului esofagian inferior (SEI) și prin dispariția progresivă a peristaltismului esofagian.

Principalele elemente care definesc boala sunt: incapacitatea SEI de a se relaxa în timpul deglutiției creând un obstacol funcțional în calea alimentelor spre stomac, fapt care duce la dilatarea progresivă a esofagului și la apariția simptomelor specifice (disfagie, dureri precordiale, scădere ponderală).

Acalazia cardiei este atestată pe toate continentele, având o incidență de aproximativ 1-4/100.000 locuitori. Ea predomină la vârsta de 25-60 ani, dar se constată și la copii (rar). Datele exacte asupra incidenței acalaziei sunt greu de obținut, diagnosticul fiind bazat în principal pe studii manometrice – disponibile doar în centre specializate. Incidența bolii crește odată cu vârsta. Nu există diferențe legate de sex.

ETIOPATOGENEZĂ. Cauza acalaziei rămâne încă necunoscută, și nu este pe deplin clară, explicațiile fiind încă la nivel de supoziții.

Implicarea factorilor genetici este sugerată de situațiile când în antecedentele bolnavilor cu acalazie se atestă rude de gradul I cu aceeași afecțiune sau cu un antigen specific HLA DR_w1. Teoria virală a fost infirmată de studiile electromicroscopice ale nervului vag și plexurilor intramurale care nu au relevat particule virale și, de asemenea, de studiile epidemiologice ce nu recunosc caractere specifice unei infecții virale.

Relaxarea anormală sau absentă a SEI și pierderea progresivă a capacității peristaltice a esofagului sunt anomaliile principale în acalazia cardiei.

Din punct de vedere funcțional, acalazia prezintă o obstrucție a esofagului și o pierdere a funcției corpului esofagian de a se contracta peristaltic și de a propulsa bolul alimentar în stomac. În consecință alimentele nu pot trece în stomac și se acumulează în esofag. Pe măsură ce esofagul se dilată și devine un adevărat rezervor, simptomele vor evolua în obstrucție cronică.

Fiziopatologic elementele anormale sunt definite cel mai bine manometric, ele constând în:

Anomalii motorii ale SEI. În mod normal SEI este contractat în repaus, având o presiune de 15-25 mm Hg și se relaxează în timpul deglutiției, înainte ca unda peristaltică să ajungă la acest nivel. În acalazie, presiunea sfîncterului esofagian inferior de repaus poate fi normală, crescută (la marea majoritate a pacienților) sau scăzută (la o minoritate de pacienți). Elementul definitoriu al acalaziei este absența relaxării complete la deglutiție cu existența unei presiuni reziduale. (

Anomalii motorii ale corpului esofagian. Defectul de golire a esofagului datorat insuficienței relaxării sfincterului esofagian inferior este amplificat de absența forței peristaltice de propulsare a esofagului. În acalazie peristaltismul în regiunea musculaturii netede este absent, fiind înlocuit de unde aperistaltice, uneori de mare amplitudine, care nu sunt eficiente în împingerea bolului alimentar ci în fragmentarea acestuia. Undele aperistaltice după ani de evoluție a acalaziei pot dispărea pe toată lungimea esofagului.

MORFOPATOLOGIE. Macroscopic: esofagul inițial este dilatat simetric, iar în stadiile tardive dilatarea este extremă, se lungește și capătă o curbură spre dreapta, realizând așa-numita „configurație sigmoidiană”. Un esofag acalazic poate reține 1-2 litri de lichid.

Microscopic: celulele ganglionare ale plexului mizenteric Auerbach sunt absente sau în număr redus; reducerea numerică a celulelor este în funcție de vechimea bolii și de progresiunea ei spre partea distală a esofagului. Se descriu și aspecte caracteristice inflamației: prezența izolată de limfocite T, eozinofile, mastocite. Microscopia electronică identifică în plus leziuni ale nervului vag: degenerarea tecii de mielină, rupturi ale membranelor axonale.

TABLOU CLINIC. Simptomele acalaziei sunt cuprinse în sindromul esofagian, având unele particularități (tab. 1).

Disfagia este simptomul dominant care apare, în general, primul și este prezent la peste 90% dintre bolnavii cu această afecțiune. Din start disfagia apare atât la alimentele solide, cât și la cele lichide; uneori este mai importantă pentru lichide, având caracterul de „disfagie paradoxală”, deglutiția fiind mai dificilă după lichide decât după alimentele solide.

Trecerea conținutului esofagian în stomac este favorizată de adoptarea unor poziții de către pacienți: hiperextensia gâtului, ridicarea brațelor, îndreptarea spatelui. De asemenea, disfagia se ameliorează când pacientul consumă băuturi carbogazoase în timpul mesei, probabil prin creșterea presiunii intraesofagiene și prin forțarea sfincterului esofagian inferior.

Durerea toracică anterioară este prezentă la 30-40% dintre pacienții cu acalazie. Durerea este localizată în regiunea retrosternală cu iradiere uneori în umeri, spate, mandibulă și apare de la debutul bolii când esofagul este necompliant; odată cu dilatarea esofagului durerea tinde să se amelioreze.

Pirozismul este înregistrat la 25-45% dintre bolnavi și este un simptom neașteptat în acalazie. Studiile manometrice și pH-metrice ale pacienților cu acalazie au demonstrat existența unor perioade de scădere a pH-ului esofagian care nu par a fi datorate refluxului gastroesofagian, ci, probabil, fermentării resturilor alimentare staționate în esofag și producerii de acid lactic. Pirozismul nu se ameliorează după administrarea antiacidelor sau antagoniștilor H₂ (spre deosebire de pirozismul din esofagita de reflux).

Regurgitarea se constată la 60-90% dintre pacienții cu acalazie. Ea apare atunci când esofagul este suficient dilatat pentru a reține o cantitate mare de alimente și constă în eliminarea de alimente ingerate cu multe ore înainte, ele fiind

amestecate cu o cantitate mare de salivă, dar nu cu acid sau bilă. Regurgitarea constituie un element caracteristic acalaziei și survine fie spontan la schimbarea poziției corpului sau după un efort fizic, fie provocat, de obicei, pentru diminuarea durerii sau a senzației de disconfort retrosternal. În decubit, mai ales noaptea, regurgitarea este urmată de tuse și de dispnee, din cauza aspirației.

Tabelul 1

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE ACALAZIEI CARDIEI

Simptome	Stadiul precoce	Stadiul tardiv
Disfagie	Permanentă, rar-periodică; senzație de reținere a alimentelor după primele deglutiții	Permanentă, de obicei, apare după câteva deglutiții alimentare sau puțin mai târziu
Regurgitație	Frecventă, uneori repetată în timpul mesei; în conținutul esofagian pot fi rămășițe alimentare consumate câteva ore înainte	Rară, dar abundentă, deseori apare în poziția orizontală și la înclinarea corpului; în conținutul esofagian pot fi depistate rămășițe alimentare, consumate în ajun sau cu câteva zile în urmă, des are miros fetid
Crizele dolore	Caracteristic	Se constată rar
Forma esofagului la examenul radiologic	Dilatate moderată a esofagului de formă cilindrică sau fusiformă	Dilatate saciformă semnificativă, alungirea și dilatarea esofagului, cu aspect sigmoidian; peretele esofagian atonic
Cinetica esofagului	Contrațiile de deglutiție în majoritatea cazurilor sunt spastice, puternice, apropiate pereții esofagului, foarte rar sunt peristaltice; se atestă frecvent contracții segmentare locale și terțiare	Contrațiile de deglutiție sunt slabe, spastice, nu apropiate pereții esofagului, rar contracții segmentare locale și terțiare
Forma și lungimea segmentului terminal al esofagului	Segmentul terminal al esofagului radiologic se evidențiază îngustat, lungimea lui e de 3-5 cm, nivelul superior de îngustare este mai sus de diafragmă.	Segmentul terminal al esofagului radiologic se evidențiază îngustat, lungimea lui e de 2-3 cm, nivelul superior de îngustare coincide cu conținutul superior al umbrei diafragmei
Procesul de trecere a conținutului esofagian în stomac	Deschiderea normală a cardiei la deglutiție lipsește, în unele cazuri primele deglutiții de bariu trec în stomac liber, următoarele se rețin în esofag	Deschiderea normală a cardiei este dereglată, trecerea conținutului esofagian în stomac se produce independent de deglutiție, prin creșterea presiunii intraesofagiene și prin forțarea sfincterului esofagian inferior

Sughitul este un simptom tardiv în evoluția bolii și este o urmare a stimulării terminațiilor vagale de către esofagul dilatat, apare, de obicei, în timpul meselor și dispare după ce alimentele reușesc să treacă în stomac sau după regurgitare.

Simptomele pulmonare sunt secundare stazei esofagiene, regurgitării și aspirației în căile respiratorii. *Scăderea ponderală* poate deveni semnificativă după ani de evoluție, când golirea esofagului este compromisă total și constituie o indicație pentru tratament chirurgical.

Examenul obiectiv la debutul bolii este normal. Ulterior se constată deficitul nutrițional și complicațiile pulmonare. Se poate practica un test simplu, utilizat însă rar, și anume determinarea timpului de ajungere a unui bol lichid în stomac: medicul plasează stetoscopul în regiunea epigastrică, după care comandă pacientului să înghită un pahar cu apă; se măsoară timpul de la deglutiție până la momentul în care el aude un zgomot accentuat, produs de creșterea peristaltismului gastric, când apa ajunge în stomac. Valoarea normală este de mai puțin de 10 s, în acalazie fiind mai mare.

Se descriu **2 forme clinice** ale acalaziei:

- *acalazie clasică* care cuprinde tabloul clasic clinic, radiologic și manometric;
- *acalazie viguroasă* în care simptomatologia este dominată de durerea care nu se ameliorează după 1 an de tratament; unii autori consideră această formă o modalitate de tranziție dintre spasmul esofagian difuz și acalazia clasică.

DIAGNOSTICUL de acalazie este sugerat de prezența unei disfagii similare după consumul alimentelor solide și lichide, cu un istoric lung (luni sau ani) și evoluție intermitentă. Explorările paraclinice necesare pentru confirmarea diagnosticului și pentru precizarea complicațiilor sunt: examenul radiologic, endoscopia, manometria și scintigrafia esofagiană.

Radiologic esofagul toracic este dilatat și alungit, cu stază, atonic, cu absența undelor peristaltice, îngustare simetrică, axială, regulată (în „vârf de lumânare”, „cioc de pasăre”) a porțiunii sale inferioare și lipsa de relaxare a sfincterului esofagian inferior. Semne majore pentru diagnostic sunt: dilatarea corpului esofagului (megaesofag); alungirea corpului esofagului (megadolicoesofag, aspect sigmoidian). Aceste semne sunt prezente într-un stadiu mai avansat al afecțiunii. Examenul radiologic baritat, deși este o metodă utilă pentru diagnostic, are o sensibilitate doar de 60-70% în cazurile incipiente, cu dilatație esofagiană minimă.

O metodă obligatorie de investigație a pacientului cu acalazie este **endoscopia**. Evaluarea endoscopică urmărește, în primul rând, excluderea altor afecțiuni care mimează acalazia și, în al doilea rând, examinarea mucoasei esofagiene înainte de stabilirea metodei terapeutice. Modificările endoscopice constatate în acalazie sunt: esofag dilatat cu fluid abundent și resturi alimentare; mucoasă (vizibilă după aspirația conținutului esofagian) care poate fi normală sau eritematoasă. Sfincterul esofagian inferior se relaxează imediat la o presiune minimă, exercitată de endoscop, permițând trecerea lui în stomac cu ușurință (semn valoros pentru

diagnosticul diferențial cu stenoze organice); după insuflația cu aer sfincterul esofagian nu se relaxează.

Manometria esofagiană reprezintă examinarea de elecție în diagnosticul acalaziei. Manometric în acalazie se descriu patru modificări esențiale:

- absența contracțiilor peristaltice în ½ distală a corpului esofagului;
- relaxarea incompletă a sfincterului esofagian inferior ca răspuns la deglutiție;
- creșterea presiunii sfincterului esofagian inferior în repaus cel puțin de 3 ori față de valoarea normală;
- creșterea relativă a presiunii intraesofagiene, comparativ cu presiunea intragastrică.

Manometria este standardul diagnosticului de acalazie, fiind indispensabilă mai ales în cazurile precoce când esofagul nu este dilatat și examenul radiologic și endoscopic nu oferă elemente utile pentru diagnostic.

Scintigrafia esofagiană relevă întârzierea transportului bolului, marcat cu un radiotrasor prin esofag până la stomac; nu este specifică acalaziei și nu este necesară pentru diagnostic în cazurile tipice.

Diagnosticul acalaziei cuprinde criterii majore și minore (tab. 2)

Tabelul 2

ELEMENTELE DIAGNOSTICE PENTRU ACALAZIA CARDIEI

(A. Trifan, 2003)

criterii	Majore	Minore
Clinice	Disfagie atât pentru alimente solide, cât și pentru lichide	Regurgitare, durere toracică
Radiologice	Aspect de „vârf de lumânare”, „cioc de pasăre”, deschiderea incompletă a SEI, absența peristaltismului primar, golire esofagiană întârziată	Esofag dilatat cu sau fără aspect pseudosigmoidian
Manometrice	Relaxarea SEI absentă sau insuficientă, absența peristaltismului în 2/3 inferioare ale esofagului	Presiune bazală SEI crescută, presiune intraesofagiană pozitivă, peristaltism de mică amplitudine
Endoscopice	Cardia trecută cu ușurință	Esofag dilatat, stază, SEI contractat care nu se relaxează la insuflație

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL al acalaziei trebuie făcut cu:

- alte tulburări motorii primare de tip spastic (spasm esofagian difuz (tab. 3), hipertonie a sfincterului esofagian inferior, esofag hiperperistaltic);
- tulburări motorii secundare în unele boli sistemice (sclerodermie, neuropatie esofagiană diabetică etc.);
- structuri benigne și stenoză malignă.







Tabelul 3

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL DINTRE ACALAZIA CARDIEI ȘI SPASMUL ESOFAGIAN DIFUZ

(C. Stanciu, 1995)

Criteria	Acalazia cardiei	Spasm esofagian difuz
Clinic	Disfagie	Durere
Radiologic	„Cioc de pasăre”, „vârf de lumânare”, golire esofagiană întârziată	Contrații terțiare +/- aspect „tirbușon”
Manometric	Relaxare absentă sau insuficientă a SEI, absența peristaltismului în 2/3 inferioare ale esofagului	Contrații aperistaltice de mare amplitudine, multivârf

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII. Evoluția bolii este îndelungată și lentă. În decursul ei pot apărea următoarele complicații:

-  esofagiene:
 -  esofagită (când este severă, se poate complica cu hemoragie digestivă superioară, stenoză și metaplazie);
 -  cancer esofagian (de 7 ori mai frecvent la pacienții având acalazie cu evoluție îndelungată);
-  extraesofagiene:
 -  complicații pulmonare (bronșite, pneumonii, rar apar infiltrate pulmonare sau abcese; apariția simptomelor pulmonare obligă stabilirea indicației pentru tratament chirurgical);
 -  scădere ponderală cu malnutriție consecutivă (rezultatul unei evoluții de lungă durată a acalaziei netratate).

TRATAMENT. Obiectivul major în tratamentul acalaziei este diminuarea rezistenței SEI prin ameliorarea relaxării în timpul deglutiției și reducerea presiunii de repaus pentru trecerea facilă a bolului alimentar din esofag în stomac.

Tratamentul ideal constă în restabilirea funcției normale a plexurilor mezenterice, având ca urmare reparația peristaltismului esofagian și a relaxării normale a SEI. Indicațiile **farmacoterapiei**, testate și utilizate pe scară largă, cu mai mult sau mai puțin succes, sunt: *nitroglicerina*, *teofilina*, *atropina*, *beta-2 agonștii*, *nitrații* (dintre care *isosorbit dinitratul* este cel mai utilizat), *blocanții de calciu* (*nifedipină*, *verapamil*). Se administrează 1 sau 2 preparate (din clase diferite) înainte de fiecare masă cu 30-40 min, de preferat sublingval.

Dilatația SEI se poate efectua endoscopic sau chirurgical. Metoda de elecție în numeroase centre este dilatarea pneumatică, considerată cea mai eficientă și cea mai sigură.

Tratament chirurgical. Se utilizează miotomia SEI extramucoasă, pe partea anterioară sau laterală a esofagului. Chirurgia laparoscopică minim invazivă a

revoluționat indicația tratamentului chirurgical în acalazia cardiei, având o serie de avantaje.

PROGNOSTICUL acalaziei depinde de durata bolii și de dezvoltarea complicațiilor, în general este benign.

PROFILAXIE. Întrucât tratamentul conservator al acalaziei cardiei înlătură simptomele de bază ale maladiei, dar nu o tratează, bolnavii cu patologia dată, după efectuarea tratamentului corespunzător, sunt obligați permanent să respecte anumite recomandări în privința regimului de viață, al dietei și al activității de muncă. Pentru profilaxia regurgitării din esofag, bolnavilor cu acalazia cardiei li se recomandă: limitarea ridicării greutăților până la 3-4 kg, evitarea lucrului cu înclinarea trunchiului, să nu se culce îndată după alimentare, în unele cazuri chiar și somnul să fie în poziție semișezândă.

E binevenită efectuarea zilnică a gimnasticii de dimineață, cu înclinarea trunchiului sau în poziție culcată, fără încordarea musculaturii peretelui abdominal, pentru a evita regurgitarea conținutului esofagian și refluxul gastroesofagian; după gimnastică se recomandă un duș de temperatura camerei, cu fricționarea ulterioară a corpului.

Acești pacienți necesită anumite recomandări cu privire la angajarea în câmpul muncii: este contraindicat lucrul cu încordare nervoasă, în schimbul de noapte, cu orar nestabil, cu deplasări îndelungate (ce pot implica dereglarea regimului alimentar), cu înclinarea trunchiului și ridicarea greutăților considerabile.

Bibliografie

1. El-Takli I., O'Brien P., Paterson WG., *Clinical diagnosis of achalasia: how reliable is the barium x-ray?* Can J Gastroenterol. 2006., 20(5): 335-7.
2. Lake JM, Wong RK., *Review article: the management of achalasia – a comparison of different treatment modalities.* AlimentPharmacol Ther., 2006, 24(6): 909-18.
3. Park W., Vaezi MF., *Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding.* Am. J Gastroenterology, 2005, 100(6):14040-14.
4. Podas T., Eaden J., Mayberry M., et al., *Achalasia – critical review of Epidemiological studies.* // Am J of Gastroent, 1998, 93, 12: 2345-2346.
5. Podos T, Eaden J, Moyberry M, Mayberry J., *Achalasia: A critical review of Epidemiological studies.* Am. J. of Gastroenterology; 1998: 93, 2345-6.
6. Verne G.N. et al., *Association of HLA-DR and A_Q Alleles with idiopathic achalasia.* Gastroenterology; 1999: 117; 26-31.

SPASMUL ESOFAGIAN DIFUZ

Spasmul esofagian difuz (SED) constituie o tulburare motorie a musculaturii netede a esofagului, fiind caracterizată prin contracții neperistaltice, puternice, spontane sau în timpul deglutiției, simultane, repetitive, în absența unor afecțiuni esofagiene declanșatorii, acestea apar intermitent, întrerupând undele peristaltice normale (O. Pascu, 2003). Spasmul esofagian difuz se referă la tulburări motorii primare de tip spastic ale esofagului inferior. Spasmul esofagian difuz a fost descris prima dată de către H. Osgood (1889) ca o tulburare manifestată prin crize bruște de durere retrosternală și prin disfagie. SED se înregistrează la circa 4% dintre pacienții cu disfagie și/sau prezența durerilor în deglutiție. SED mai frecvent se depistează la femei, vârsta de debut fiind în medie de 40 de ani.

ETIOPATOGENEZĂ. Cauzele SED nu sunt cunoscute pe deplin. Există ipoteza lezională a fibrelor vagale aferente, tulburărilor la nivelul plexurilor mezenterice, dereglărilor centrale. Frecvența bolilor psihiatrice este mare la pacienții cu SED. La bolnavii cu SED apar undele cu mare amplitudine, crește presiunea SEI. Modificările existente în tulburările de tip spastic ale esofagului nu sunt de tip degenerativ ca în acalazie, ci funcționale. Ele sunt intermitente și dispar în timpul deglutiției normale. Acești pacienți prezintă o hipersensibilitate viscerală. Fiziopatologic, se produc contracții pe toată lungimea mușchiului neted al esofagului, ce pot duce la formarea unui diverticul de pulsivitate.

În afecțiunile spastice ale esofagului nu există un *tablou morfologic* specific, uneori se depistează hipertrofia stratului muscular (grosimea lui atinge 2 cm) în jumătatea distală a esofagului, histologic se evidențiază un infiltrat inflamator cronic, bogat în eozinofile.

TABLOU CLINIC. *Durerea toracică* este cel mai frecvent sindrom la pacienții cu SED (80-90%). Ea se localizează retrosternal, nu apare la efort, poate surveni în timpul nopții, durează 3-4 minute, are caracter constrictiv sau de arsură. Intensitatea durerilor este variabilă; poate iradia spre gât, spate sau membre, cedează după nitroglicerină sau după ingerarea de apă. Durerea este frecvent asociată cu disfagia.

Disfagia este moderată și inconstantă. De regulă, este localizată în treimea medie a esofagului. Nu depinde de consistența bolului alimentar, poate apărea zilnic timp de câteva zile, apoi să dispară pentru o perioadă de timp. Alimentele reci sau fierbinți, stresul, bolul alimentar mare; unele medicamente influențează negativ la apariția spasmului esofagian difuz. Disfagia nu are caracter progresiv, poate fi intermitentă în cursul aceleiași mese, cu perioade manifeste și cu perioa-

de libere. *Regurgitația* este mult mai rară în tulburările spastice decât în acalazie. *Pirozizul* poate fi întâlnit la circa 20% dintre pacienți.

Examenul obiectiv este normal. La pacienții nervoși psihoterapeutul relevă anxietate și depresie.

DIAGNOSTICUL pozitiv al SED se bazează pe prezența intermitentă a disfagiei și a durerii toracice anterioare, fără regurgitații, fără tendință de agravare, fără scădere ponderală, cu tabloul radiologic și manometric caracteristic, ce confirmă o tulburare funcțională. Pentru stabilirea diagnosticului este utilă explorarea radiologică, manometria esofagiană, pH-metria timp de 24 de ore, endoscopia, testele de provocare cu soluție acidă (testul Berstein), umflarea unui balonaș, care provoacă semnele clinice, radiologice sau manometrice specifice.

Examenul radiologic cu bariu sulfat reprezintă explorarea de debut, vizualizând luménul esofagian întrerupt de contracții segmentare, etajate, alternând cu zone dilatate, deseori asimetrice care întrerup undele peristaltice normale. *Manometria* înregistrează, pe fundalul unei activități peristaltice normale, contracții simultane, viguroase, de amplitudine înaltă, de durată (20-30 s), repetitive. Aceste modificări apar în zona cu musculatură netedă circa 10 cm proximal de SEI, presiunea în SEI poate fi crescută, dar, de obicei, relaxarea cardiei este normală. *Endoscopia* se efectuează pentru excluderea altor boli esofagiene, dacă este necesar se folosește biopsia esofagiană.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL este necesar de efectuat cu angina pectorală, boli organice esofagiene și toracice, cu alte tulburări motorii ale esofagului și, în primul rând, cu acalazia cardiei. Spre deosebire de SED, la bolnavii cu acalazia cardiei undele peristaltice primare sunt absente, relaxarea SEI este incompletă în cursul deglutiției. Diagnosticul diferențial al SED primar este necesar de efectuat cu spasmele esofagiene secundare, care apar pe fundalul altor boli esofagiene sau sistemice (*tab. 1*).

Tabelul 1

AFECTIUNI CE SE POT ASOCIA CU SPASMUL ESOFAGIAN DIFUZ
(după V. C. Oproiu, 1999)

<p>Digestive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esofagiene • Extraesofagiene 	<ul style="list-style-type: none"> • Alte tulburări motorii ale esofagului (acalazie) • Esofagite • Obstrucții organice ale cardiei (cancer, tumori benigne, esofagiene inferioare, hernie gastrică transhiatală ce comprimă esofagul inferior)
<p>Extradigestive (afecțiuni neuromusculare)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sclerodermie laterală amiotrofică • Neuropatie diabetică • Neuropatie etanolică

TRATAMENTUL este complex și nu se adresează numai tulburărilor motorii. Prima treaptă de tratament este reprezentată de relaxanți ai musculaturii: se indică *nifedipină* (10 mg, 4 ori/zi), *isosorbid dinitrat* (5-10 mg, 4 ori/zi), *nitroglicerina*, *anticolinergice*, *trimebutină* (agonist al receptorilor enkefalinergice de la nivelul sistemului nervos enteric, 300 mg, 2 ori/zi). Pot fi indicați *inhibitorii ai pompei de protoni* (*omeprazol*, *rabeprazol* 20 mg, 1-2 ori/zi). O altă grupă de medicamente se referă la *antidepresive* și/sau *anxiolitice*.

În caz de rezistență la medicație, se recomandă *dilatarea esofagului* cu un balonaș pneumatic, bujii sau miotomie chirurgicală.

PROGNOSTICUL în majoritatea cazurilor, la bolnavii SED este bun, cu excepția pacienților cu disfuncții psihosociale constante sau cu persistența simptomatologiei incerte.

ALTE VARIANTE DE TULBURĂRI MOTORII PRIMARE ȘI SECUNDARE

Esofagul hiperperistaltic sau esofagul „spărgător de nuci” (nutcraker esophagus) prezintă o tulburare funcțională a esofagului, caracterizată prin prezența contracțiilor peristaltice de înaltă amplitudine peste 180 mm Hg, cu durata de peste 6 secunde. Cauzele bolii sunt necunoscute. Afecțiunea apare la persoanele cu labilitate psihică sau la pacienții cu boli psihice. Simptomul major al acestei boli esofagiene funcționale este durerea toracică similară cu cea din spasmul difuz sau angina pectorală. Tabloul radiologic și cel endoscopic al esofagului sunt normale. ECG, coronarografia - fără patologie. Diagnosticul îl confirmă numai manometria esofagiană. Tratamentul, ca și la pacienții cu SED, cuprinde nitrați, inhibitori ai canalelor de calciu, anticolinergice, anxiolitice, antidepresive. În absența răspunsului terapeutic medicamentos, se efectuează tratament chirurgical (miotomie).

Spasmul esofagian localizat se atestă rar, afectează doar o regiune limitată a esofagului. Spasmul durează până la câteva ore, creând aspectul de stenoză în timpul examenului radiologic. Manometria depistează o contracție de mare presiune într-o zonă limitată a esofagului. Diagnosticul diferențial se efectuează pentru boli organice ale esofagului (tumori, ulcere, stricturi etc.). Tratamentul prevede folosirea nitraților, anticolinergicilor, inhibitorilor canalelor de calciu, în caz de necesitate se aplică dilatare pneumatică.

Hipertonie SEI se caracterizează printr-o presiune de repaus a SEI mai mare sau egală cu 45 mm Hg, cu relaxare normală la deglutiție. Simptomele acestei patologii sunt disfagia și, mai rar, durerea toracică. Tratamentul este similar cu cel al spasmului esofagian difuz.

Calazia este o tulburare motorie esofagiană, caracterizată prin scăderea tonusului bazal al SEI. Incompetența sfincterului esofagian inferior creează condiții favorabile pentru apariția refluxului gastroesofagian și a complicațiilor sale. Frec-

vent calazia se dezvoltă după vagotomie, rezecții polare gastrice, se asociază cu hernia gastrică transhiatală. Tratamentul este același ca și la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian.

Tulburările motorii esofagiene nespecifice sunt reprezentate de un grup de tulburări motorii segmentare, tranzitorii, care nu pot fi încadrate în cele descrise anterior. Distanța de cele specifice nu este foarte bine făcută și se consideră că pot evolua dintr-o formă în alta. Simptomele clinice și paraclinice sunt nespecifice.

Tulburări motorii secundare ale esofagului apar la pacienții cu diabet zaharat, la alcoolici, la senili, la pacienții cu boli sistemice. Aceste tulburări afectează musculatura netedă și provoacă diferite dereglări motorii ale esofagului de diferită expresivitate și foarte variabile. Tratamentul, în primul rând, este etiologic și patogenetic.

PROFILAXIA tulburărilor motorii esofagiene prevede normalizarea stilului de viață, excluderea alcoolului, fumatului, stresului, regimul dietetic adecvat, odihna în timpul concediului, relaxare în zilele libere. De o importanță foarte mare este diagnosticul precoce al maladiilor organice esofagiene, BRGE, al patologiei altor organe și tratamentul lor corect și la timp.

PATOLOGIA ESOFAGIANĂ FUNCȚIONALĂ

Dereglările esofagiene funcționale reprezintă disfuncțiile cronice esofagiene, ce nu pot fi explicate prin modificări organice structurale sau metabolice.

Tulburările funcționale esofagiene includ (*Consensus Roma III, 2006*):

- pirozis funcțional;
- durere toracică funcțională de natură esofagiană nespecifică;
- disfagie funcțională;
- globus.

Diagnosticul patologiei esofagiene funcționale se stabilește prin excluderea altor boli organice cu simptome asemănătoare. Trebuie menționat că boala de reflux gastroesofagian, precum și tulburările motorii esofagiene nu fac parte din patologia funcțională esofagiană.

În dezvoltarea bolilor funcționale (*fig. 1*) un rol important au dereglările psihosociale și psihologice, precum și factorii genetici, viața copilului în primii ani, factorii de mediu, inclusiv cei familiali și comportamentali (stres, traume psihologice, îngrijire neadecvată, diferite abuzuri etc.)

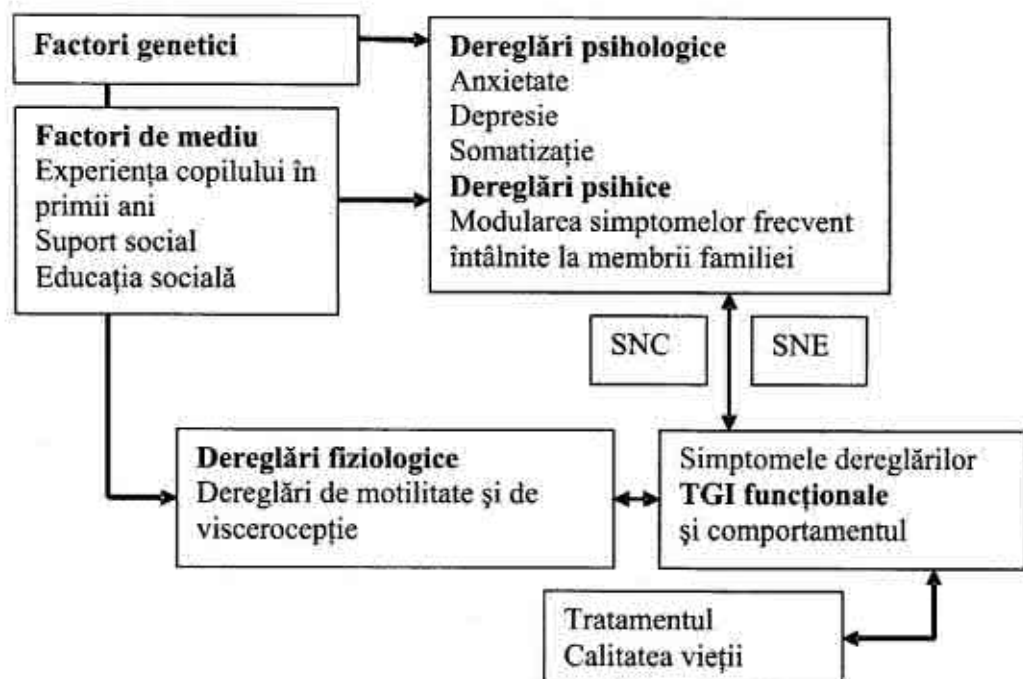


Fig. 1. Patogeneza dereglărilor funcționale ale tractului gastrointestinal

Deseori apariția disfuncțiilor esofagiene este condiționată de patologia SNC, de tulburarea inervației esofagului, de tulburări psihice. Nu se exclude și rolul enterohormonilor, al sistemului APUD (enkefalinelor, endorfinelor, motilinei, tireoliberinei, polipeptidului pancreatic) în patogeneza dereglărilor funcționale esofagiene.

Dereglările funcționale esofagiene pot fi solitare sau combinate (overlap sindrom). Foarte frecvent, maladiile esofagiene funcționale se combină cu alte patologii esofagiene (esofagite, hernii, diverticuli, tumori), gastrice (ulcer gastroduodenal, cancer), cu colecistite, cu astm bronșic, diabet zaharat.

PIROZISUL FUNCȚIONAL reprezintă o *arsură retrosternală, care se dezvoltă la pacienții fără esofagită sau reflux gastroesofagian patologic*.

Aproximativ 20%–40% din populația adultă acuză pirozis cel puțin o dată în lună, și 10–20% din populație prezintă pirozis funcțional. Principala verigă etiopatogenică o reprezintă refluxul gastroesofagian simptomatic, dar nedetectat ca patologic de metodele moderne de diagnostic.

Criteriile de diagnostic presupun prezența obligatorie a următoarelor simptome, valabile pentru ultimele 3 luni, dar cu debut de 6 luni anterior:

- durere sau disconfort retrosternal cu caracter de arsură;
- absența datelor care confirmă că refluxul gastroesofagian acid este cauza principală a apariției acestui simptom;
- absența datelor histopatologice caracteristice pentru dereglări de motilitate esofagiană.

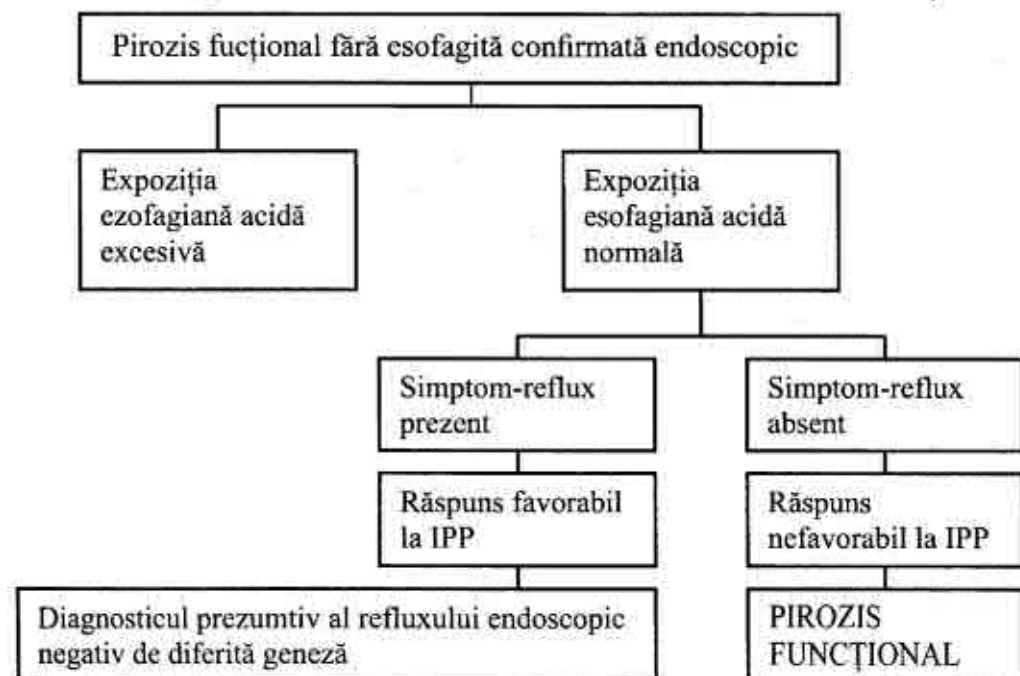


Fig. 2. Diagnosticul pirozisului funcțional

Pentru stabilirea diagnosticului de pirozis funcțional este necesar de exclus alte boli organice esofagiene (tumori, stenoză, stricturi, BRGE). Se efectuează FGDS, pH-metria monitorizată timp de 24 ore, manometria esofagului care nu depistează modificări patologice.

Tratamentul prevede regim psihosocial, psihoemoțional, igienodietetic rațional. Este necesară psihoterapia, medicația cu preparate anxiolitice, antidepresive triciclice și inhibitori selectivi ai serotoninei. Se folosesc antiacide, medicația antisecretorie cu inhibitorii pompei de proton, blocanții receptorilor H₂-histaminici), prokinetice (vezi cap. „Boala de reflux gastroesofagian”).

DUREREA TORACICĂ FUNCȚIONALĂ de origine presupus esofagiană (non cardiac chest pain) este o patologie care are un semn principal – *durere toracică mediană de tip angios cu caracter visceral de cauză presupus esofagiană, în absența unei afecțiuni organice (cardiale, pulmonare, vasculare, gastro-intestinale, musculare etc.) sau tulburări motorii esofagiene, inclusiv acalazia și BRGE.*

Frecvența durerii toracice funcționale nu depinde de sex și este mai frecvent întâlnită la persoane între (15-34 de ani). Circa 15-30% dintre pacienții care au fost investigați în clinica cardiologică au avut angiograme coronariene normale.

Criteriile de diagnostic presupun prezența obligatorie a următoarelor simptome, valabile pentru ultimele 3 luni, dar cu debut de 6 luni anterior:

- durere sau disconfort toracic median ce nu are caracter de arsură;
- absența datelor care confirmă că refluxul gastroesofagian este o cauză a acestui simptom;
- absența datelor histopatologice caracteristice pentru dereglări de motilitate esofagiană.

În dezvoltarea durerilor toracice funcționale, un rol primar are sistemul nervos central și enteric cu discordanța dintre semnele centrale și periferice. La pacienții cu această patologie sunt frecvent depistate tulburări psihologice și psihiatrice (sindrom anxios depresiv, atacuri de panică sau somatizare), care produc hipersensibilitate esofagiană și pragul scăzut la toleranță a durerii.

Metodele moderne depistează diferite dereglări nespecifice de motilitate esofagiană, ischemia peretelui esofagian și/sau prag scăzut de toleranță la durere, la stimuli mecanici (distensie) sau chimici (acizi).

TABLOU CLINIC. Durerea are caracter de tip anginos, dar nu are legătură cu efortul fizic, patologia cardiacă în anamneză. Durerea mai frecvent se localizează presternal cu iradiere pe marginea dreaptă a sternului și interscapulovertebral, este provocată de unele alimente (prea reci sau fierbinți), poate fi asociată cu alte semne esofagiene (eructații, disfație, pirozis).

DIAGNOSTICUL durerii funcționale toracice de origine esofagiană necesită, în primul rând, excluderea unei afecțiuni cardiace: efectuarea ECG de repaus și la efort, monitoring ECG (metoda Holter), după necesitate – angiografia coronariană (tab. 1). Este necesar a exclude și patologia organică a esofagului (tumori, stenoză), a bolii de reflux gastroesofagian și a unor afecțiuni esofagiene de motilitate. La o parte dintre pacienți pentru diagnosticul diferențial cu BRGE se recomandă inhibitorii pompei de proton.

TRATAMENTUL până în prezent nu este concretizat. Sunt recomandate antidepresive triciclice și inhibitorii selectivi ai serotoninei. Este utilă terapia comportamentală, psihoterapia.

Tabelul 1

**DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL STENOCARDIEI
ȘI DURERILOR ESOFAGIENE**

Semne diferențiale	Angor pectoral	Dureri esofagiene
Localizare	Retrosternală	Retrosternală
Iradiere	În umărul stâng, omoplat, braț, partea stângă a gâtului	Poate fi aceeași
Caracter	Constrângere, presiune, greutate	Arsură, senzație de plinitudine, de distensie
Este caracteristică modificarea durerilor în caz de		
• schimbarea poziției corpului	Nu	Da
• efort fizic	Da	Nu
• ingerarea alimentelor, a soluțiilor alcaline	Nu	Da
Disfagie	Nu	Da
Dispnee	Da	Nu
Acțiunea beta-blocanților	Pozitivă	Accentuarea durerilor
Dereglări ECG	Da	Nu
Acțiunea nitraților	Pozitivă	Poate fi pozitivă
Esofagotonometria	Normală	Sunt schimbări
Testul cu ergometrină	Pozitiv	Negativ
Testul cu colinergice	Negativ	Pozitiv
Testul cu pentagastrină	Negativ	Pozitiv

DISFAGIA FUNCȚIONALĂ reprezintă *o senzație anormală a tranzitului bolului alimentar prin esofag*. Aproximativ 7 - 8% dintre femeile care se ocupă cu lucrul casnic periodic au episoade de disfagie funcțională.

Criteriile de diagnostic presupun prezența obligatorie a următoarelor simptome, valabile pentru ultimele 3 luni, dar cu debut de 6 luni anterior:

- senzație de stagnare sau tranzitul anormal al alimentelor solide sau lichide la nivelul esofagului;
- absența datelor care confirmă că refluxul gastroesofagian este o cauză a acestui simptom;
- absența datelor histopatologice caracteristice pentru dereglări de motilitate esofagiană;

În dezvoltarea disfagiei funcționale sunt implicați mulți factori:

- contracții esofagiene discordante, nepropagate, care provoacă întâzieri de tranzit al bolului alimentar în esofag;
- peristaltismul inefficient caracterizat prin amplitudinea scăzută;
- hipersensibilitatea esofagiană la diferiți stimuli intraluminali;
- tulburările psihoemoționale sau psihice.

Ca în toate maladiile funcționale, prima etapă în confirmarea diagnosticului este excluderea bolilor esofagiene organice (obstructive, tulburări neuromusculare), patologia organelor de vecinătate (neoplasme și adenopatii mediastinale, atrium stâng gigant, aorta lărgită, gușa retrosternală). Se efectuează examen radiologic baritat, videofluorografia etapelor de deglutiție (metoda constă în deglutiția bolului alimentar amestecat cu bariu – „standardul de aur”); FGDS cu biopsie (după necesitate), pH-metrie și manometrie esofagiană timp de 24 ore (se aplică mai rar), scintigrafie esofagiană cu 99mTc.

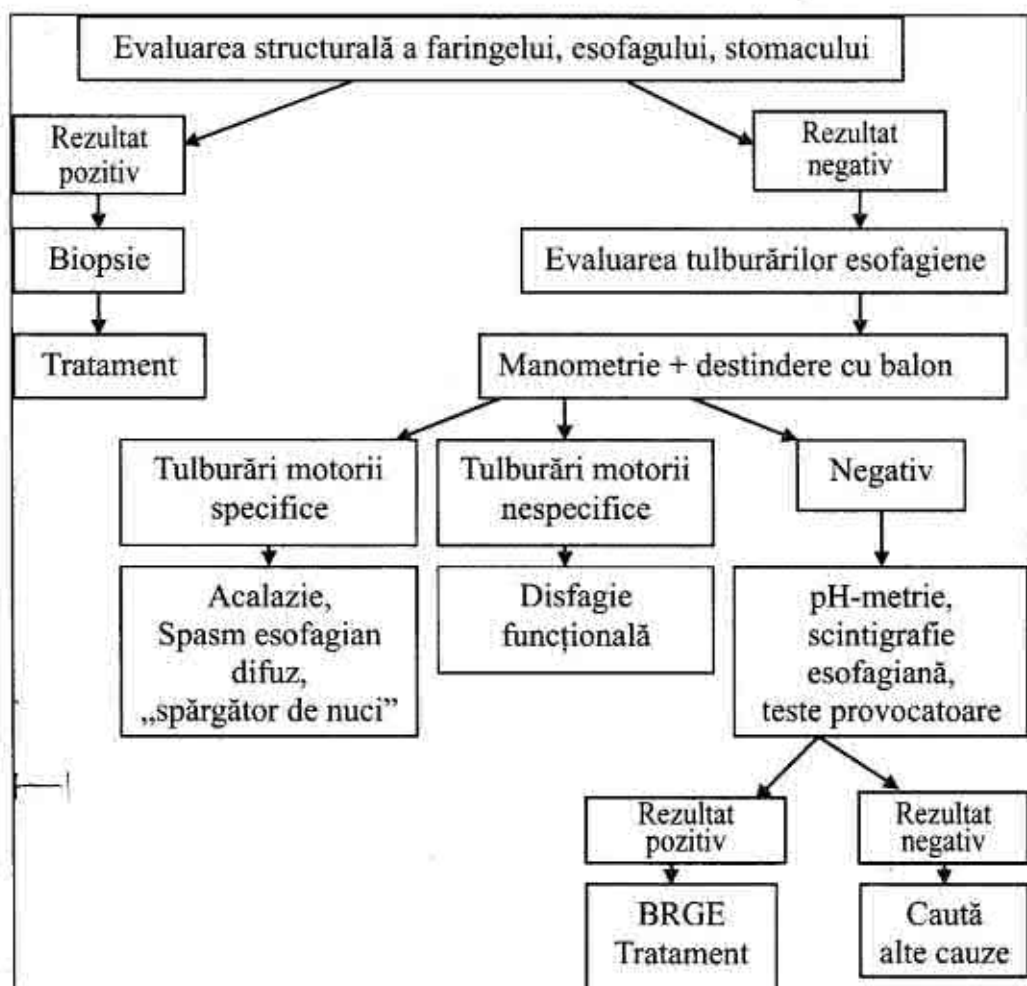


Fig. 3. Diagnosticul disfagiei

Tratamentul prevede normalizarea stilului de viață, excluderea situațiilor stresante familiale și sociale, evitarea alcoolului, fumatului, condimentelor, este necesară masticția minuțioasă a alimentelor. Se recomandă medicația cu anti-colinergice, miorelaxante, anxiolitice, antidepressiv. La pacienții cu întârziere a tranzitului bolului alimentar sau cu insuficiența de relaxare a SEI tratamentul este similar cu acel efectuat în acalazie (injecția toxinei botulinice, dilatația cu bujii sau endoscopică, dilatația pneumatică).

GLOBUS se definește ca *senzație subiectivă de „nod în gât”, de corp străin sau constricție localizată la nivelul gâtului (la jumătatea distanței dintre furculița sternală și cartilagiul tiroidian).*

Acest simptom nu este asociat cu durerea sau disfagia, sau odinofagia, apare episodic, frecvent se ameliorează în timpul alimentației.

Criteriile de diagnostic presupun prezența obligatorie a următoarelor simptome, valabile pentru ultimele 3 luni, dar cu debut de 6 luni anterior:

- senzație persistentă sau permanentă de constricție sau corp străin la nivelul gâtului care nu se percepe ca durere;
- apariția simptomatologiei între mese;
- absența odinofagiei sau disfagiei;
- absența datelor care confirmă că refluxul gastroesofagian este o cauză a acestui simptom;
- absența datelor histopatologice caracteristice pentru dereglări de motilitate esofagiană.

Până în prezent etiopatogeneza globusului funcțional nu este clară. În producerea lui, posibil, participă următorii factori: disfuncția sfincterului esofagian superior (SES) – senzația de globus apare la destinderea esofagului superior indiferent de presiunea în SES; asocierea globusului cu alte tulburări motorii esofagiene, precum acalazia sau spasmul difuz. Circa 30 - 50% dintre pacienți relatează asocierea globusului cu pirozismul. Posibil, materialul refluat, ajungând în apropierea SES, ar putea produce creșterea presiunii în sfincter. Globusul se asociază frecvent (96%) cu sindromul anxios-depresiv, evenimente de viață neplăcute, tendințe histeroide.

Pentru stabilirea diagnosticului corect o mare importanță au datele anamnestice: legătura cronologică dintre apariția globusului cu evenimentele de stres în viață, cu episoadele frecvente asociate cu refluxul gastroesofagian.

Examenul obiectiv include examinarea minuțioasă a pacientului pe toate sistemele (bronhopulmonar, cardiovascular, digestiv, urogenital, nervos, endocrin), îndeosebi, examenul glandei tiroide. Obligatoriu trebuie să se efectueze controlul faringo- și laringoscopic, examenul radiologic al esofagului și al cutiei toracice, esofagogastroscoapie și/sau pH-metrie. Practic este necesar de exclus toate patologiiile care produc disfagia orofaringiană frecvent confundată cu globus funcțional (vezi cap. „Disfagia”)

Tratament. Cu toate că globusul persistă timp îndelungat la majoritatea pacienților (la 75% - circa 3 ani), prognosticul este favorabil. O importanță mare

are calmarea pacienților, reintegrarea familială normală. Trebuie exclusă frica bolnavilor față de actul de glutiție. În caz de necesitate se asociază psihotrope, miorelaxante, tratamentul psihoterapeutic.

Bibliografie

1. Clouse R.E., Richter J.E., Heading R.C. et al., *Functional Gastrointestinal Disorders*. Second Edition-Drossman. D (Ed.), *Degmon Associates Mc Lean, Va USA*, 2000: 247-299.
2. Drug Vasile., *Patologia digestivă funcțională*. Editura Gr.T.Popa, Iași, 2004, p.51-61
3. Leelamanit V., Greater A., Sinkitjaroenchai W., *A study of 111 cases of globus hystericus // J Med Assoc Thailand*, 1996: 79, 460-467.
4. Фролькис А., *Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта*. Л. Медицина, 1991, стр. 26-43.
5. Drossman D. A., *The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process*. *Gastroenterology*; 2006; 130: 1377-1390.
6. Lin Chang., *From Rome to Los Angeles – The Rome III Criteria for the Functional GI Disorders*. *Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California*.

ESOFAGITELE

Termenul „esofagită” desemnează modificările inflamatorii sau distructive ale mucoasei esofagului (iar uneori și ale straturilor mai profunde ale pereților lui), ce apar ca rezultat al acțiunii diversilor factori etiologici.

CLASIFICAREA ESOFAGITELOR.

După *etiologie* esofagitele pot fi:

- infecțioase (fungice, virale, bacteriene, parazitare);
- chimice (cauzate de acizi, baze);
- termice (combustii ale esofagului);
- mecanice (corpi străini, traume, intervenții chirurgicale);
- medicamentoase (AINS, săruri de potasiu, preparate de fier, chinidină, rezerpină, hormoni steroizi etc.);
- actinice;
- specifice (tuberculoză, sifilis);
- legate de boli sistemice;
- eozinofilice;
- idiopatice;
- legate de herniile hiatale.

Morfologic se disting esofagite:

- catarale (edem și hiperemie ale mucoasei esofagului);
- erozive, eroziv-ulceroase (defecte unice sau multiple ale mucoasei, ajungând până la submucoasă);
- hemoragice (hemoragii punctiforme sau în focar în mucoasa sau submucoasa esofagului);
- pseudomembranoase (pelicule fibrinoase ușor detașabile pe mucoasa esofagului);
- exsudative (pelicule fibrinoase strâns atașate de țesuturile subiacente, la detașarea lor se formează ulcerații adânci);
- necrotice (sectoare întinse de necroză a mucoasei esofagului și a straturilor profunde ale peretelui lui cu formare de ulcere greu vindecabile).

În funcție de *evoluție* esofagitele pot fi:

- acute (până la 3 luni);
- subacute (>3-6 luni);
- cronice (> 6 luni).

Frecvența și prevalența esofagitei pe globul pământesc nu este studiată profund. Există unele cercetări în diferite țări care au constatat frecvența esofagi-

telor erozive (SUA) la 27-23% dintre persoanele investigate. Esofagitele sunt mai frecvente la vârstnici. După etiologie, mai frecvent se depistează esofagitele candidozice și cele virale (CMV și VHS), mai rar esofagitele bacteriene și de altă genă.

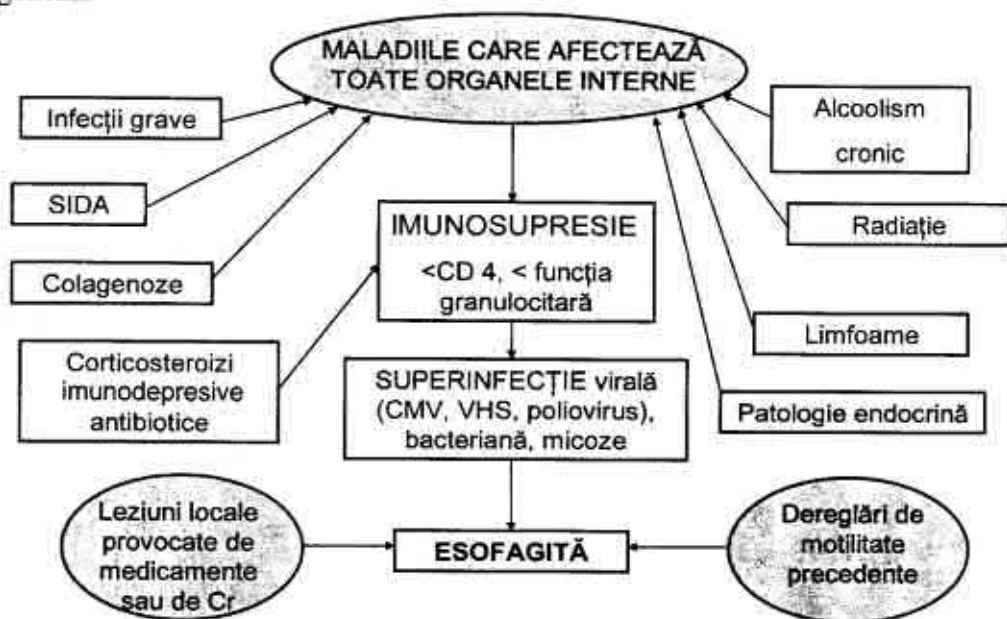


Fig. 1. Patofiziologia esofagitei

În dezvoltarea esofagitelor un rol important au următorii **factori de risc**:

- deregări de motilitate precedente;
- leziuni locale provocate de medicamente (AINS, corticosteroizi, imunosupresive, fier, potasiu, chinidină, teofilină, betablocanți, nitrați, blocații canalelor de Ca), în special când sunt înghițite cu o cantitate mică de lichid;
- deregări psihice;
- leziuni ale măduvei spinale;
- chimio- și radioterapia;
- alcoolul;
- fumatul;
- obezitatea;
- graviditatea;
- deregări în alimentație (condimente, mâncare prea rece sau fierbinte, ciocolată, cafea).

TABLOUL CLINIC al esofagitelor este *polimorf* și, în mare măsură, este determinat de caracterul factorului etiologic și de profunzimea afectării (leziunii). Simptomele clinice sunt mai puțin exprimate în **esofagitele catarale** (*senzație de arsură retrosternală, pirozis*).

În **esofagitele erozive** survin *dureri retrosternale*, cu iradiere spre gât, mandibulă, spațiul interscapular, *hipersalivație, eructații, dereglări de deglutiție, senzație de nod retrosternal*.

Pentru **esofagitele hemoragice**, pe lângă simptomele sus-enumerate, sunt caracteristice *semne de hemoragie gastrointestinală (melenă, vomă cu sânge)*.

În **formele pseudomembranoase și exfoliative** ale esofagitelor sindromul algic și hemoragic se asociază cu *disfagia, odinofagia, disfonia, stridorul, tusea*.

Esofagita necrotică se caracterizează prin starea gravă a bolnavilor, pe lângă simptomele sus-menționate, apare *voma* (fragmente de mucoasă a esofagului în masele vomitive), *febra și sepsisul*.

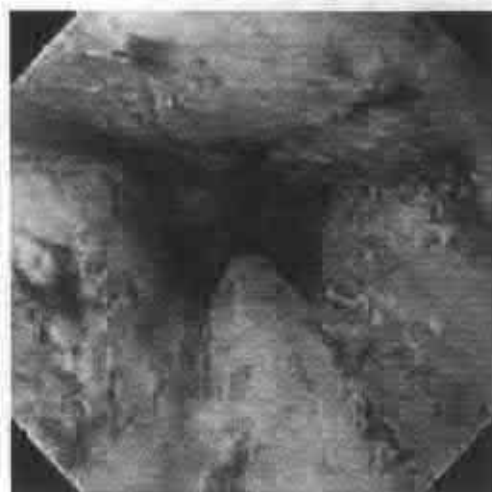


Fig. 2. Tabloul endoscopic în esofagita erozivă

DIAGNOSTIC. În stabilirea diagnosticului, pe lângă anamneză, acuze, un mare rol îl au metodele paraclinice: analiza generală a sângelui (leucocitoză, deviere în formula leucocitară spre stânga, creștere a VSH). **Examenul radiologic** depistează dereglări de motilitate esofagiană; edem, îngroșarea pliurilor mucoasei esofagului; în unele cazuri – depouri de sulfat de bariu.

Esofagogastroscoopia relevă edem, hiperemie, hemoragie în mucoasa esofagului, eroziuni sau ulcere (*fig. 2*), pelicule fibrinoase, prezența exsudatului. O importanță majoră o are determinarea etiologiei esofagitelor, în special a celor infecțioase, medicamentoase, actinice.

ESOFAGITA MICOTICĂ

Esofagitele micotice sunt provocate de infecția candidozică sau levurică. Infecția candidozică la pacienții cu stomatită aftoasă se extinde din cavitatea bucală în jos spre esofag. Grupul de risc: pacienții cu imunosupresie (SIDA, diabet zaharat, pacienții după transplant, chimioterapie, leucemie sau limfom).

Simptomele clinice sunt: dificultăți în deglutiție, odinofagie, candidoză orală, inapetență, grețuri.

Examen instrumental: esofagogastroduodenoscopia cu sau fără biopsie, microscopia sau cultura mucoasei bucale și esofagiene, examen radiologic. Afecțiunile candidozice se localizează preponderent în regiunea superioară a esofagului, se caracterizează prin dereglări lineare fine și discrete, care au tip de „mărgele de sticlă” (forma ușoară). La pacienții gravi, cu imunodeficiență (SIDA) mucoasa esofagiană are aspect de „pavaj pavimentos” din cauza confluenței nodurilor candidozice cu eroziunile, ulcerările și hemoragiile intramurale. Tabloul histologic

are următoarele particularități: inflamația neutrofilică este absentă, dar prezintă necroze extinse ale mucoasei esofagiene care se dezvoltă deja la etapele inițiale ale bolii. Microscopic depistăm micelii și colonii ale candidiei albicans.

TRATAMENT: eliminarea infecției micotice cu *fluconazol* (*micosist*) 100 mg, *ketoconazol* 200-400 mg, *amfotericină B* 0,5 mg/kg, 14-21 zile.

COMPLICAȚII: eroziuni și ulcerări în esofag, extinderea infecției candidozice la alte organe, infecții recurente.

ESOFAGITA GLICOGENICĂ ACANTOZICĂ

Esofagita glicogenică prezintă o afecțiune benignă manifestată prin depuneri de glicogen (noduli de 2-10 mm de culoare alb-cenușie) în epiteliul pavimentos pluristratificat al mucoasei esofagului. Sunt cazuri când depunerile de glicogen confluează și au aspectul de "pavaj pavimentos". Frecvența esofagitei glicogenice variază de la 3,5 până la 40% după datele esofagoscopiei. Esofagita glicogenică la o parte de pacienți se asociază cu esofagita de reflux sau cu herniile hiatale, dar această patologie nu dereglează deglutiția, nu provoacă eroziuni, ulcerări și stricturi. Etiopatogenia bolii nu este cunoscută. După datele literaturii, această patologie nu necesită tratament specific.

ESOFAGITA EOZINOFILICĂ

Actualmente prezintă un interes deosebit esofagita eozinofilică care are un tablou similar cu boala de reflux gastroesofagian. Esofagita eozinofilică prezintă un proces alergic inflamator al esofagului și se dezvoltă mai frecvent la pacienții cu anamneză alergologică agravată: alergii alimentare în 73% (lapte, soia, ouă, cereale), alergii habituale și inhalatorii. Mai frecvent această patologie se depistează la pacienții (preponderent la bărbați – 71%) cu astm bronșic (>70%), anamneză

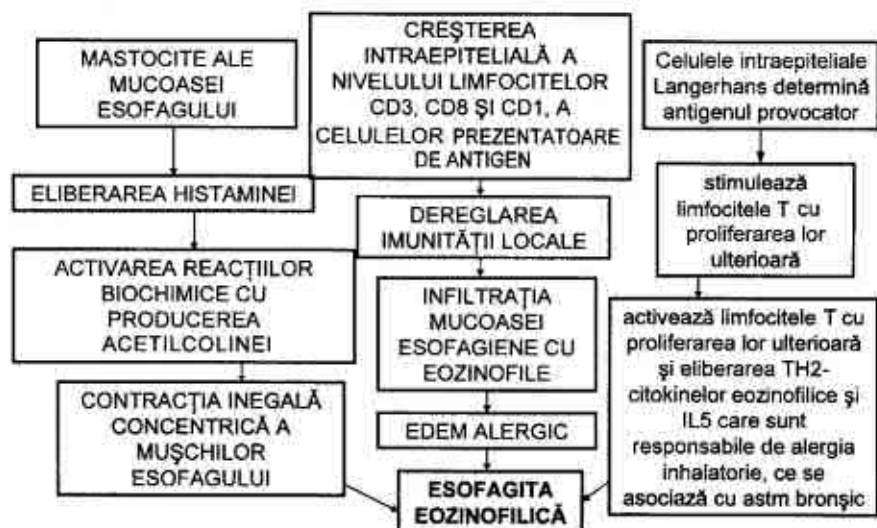


Fig. 3. Patogeneza esofagitei eozinofilice



Fig. 4. Tabloul endoscopic în esofagită

regulat în zona proximală (70%) sau medie a esofagului, cu formarea stenozelor de tip inelar. Mucoasa esofagului este foarte subțire de tip "păpărușă" și ușor se traumatizează și se perforază. Histologia mucoasei esofagului indică eozinofilia intraepitelială superficială cu degranulație eozinofilică pronunțată, cu formarea microabceselor eozinofile, necroza cheratinocitelor, edem, hiperplazia laminei proprii.

TRATAMENT: dietă hipoalergică (efectul pozitiv la 98% de pacienți), steroizi, antihistaminice.

ESOFAGITA CAUSTICĂ

În SUA anual se înregistrează circa 34 000 de pacienți cu intoxicație acută caustică ($\text{pH} > 11$). Dintre aceștia >60% au înghițit substanțele caustice cu scop de suicid, iar 40% cazuri au fost habituale accidentale. La pacienții intoxicați cu substanțe caustice este afectat nu doar esofagul proximal, ci și zona cricofaringiană, sfincterul esofagian inferior, arcul aortei.

SIMPTOME CLINICE: dureri în regiunea orofaringiană, disfagie, odinofagie, dureri retrosternale, hipersalivație. Stridorul și răgușeala sunt indicații pentru intubație.

DIAGNOSTICUL se bazează pe anamneză detaliată, radiografia cutiei toracice și a cavității abdominale, laringoscopie, tomografie computerizată; în absența perforației, endoscopie în primele 12-24 de ore. Histologic se constată inflamație transmurală acută și cronică, cu ulceratii extensive și necroză a mucoasei esofagului.

COMPLICAȚII: necroză coagulativă extinsă a esofagului, perforație (5%) și ruptura esofagului, mediastinită, pneumotorax, perforația organelor viscerale, hemoragie esofagiană și gastrică, stenoze (75%), stricturi (5-40%), fistule și, în cazurile grave, deces (1,4%).

alergologică familială agravată (30-50%), boli ereditare, patologia tractului gastrointestinal inflamator (boala Crohn).

Semne clinice: pirozis, dereglări în deglutiție, dureri retrosternale în timpul deglutiției, dispnee, grețuri, vomă. Apar și simptome asociate: erupții cutanate, scăderea masei corporale, dureri abdominale, diaree, efect negativ la terapia standard.

Date instrumentale: eozinofilie periferică (50%), IgE, teste alergice cutanate pozitive (>70%), intoleranță la unele alimente sau medicamente. Esofagoultrasonografia prezintă tabloul de contracție circulară a mușchilor esofagului. Esofagogastroscoopia depistează *edemul circular inelar* iregular

TRATAMENTUL prevede restricția alimentației orale, inclusiv a apei și a laptelui, nutriție parenterală (hiperproteică, hipercalorică), pentru nutriție îndelungată se recomandă jejunostomia cu tub special. În *cazuri ușoare*, se pot administra corticosteroizi. În *cazurile grave*, corticosteroizii sunt contraindicați. La pacienții gravi, cu risc înalt de ruptură sau de perforație a esofagului, se efectuează esofagectomia cu interpoziția colonului sau alte metode chirurgicale plastice. La o parte dintre pacienții cronici cu stricturi evidente se recomandă dilatația repetată.

ESOFAGITA BACTERIANĂ

Esofagita bacteriană prezintă o patologie foarte rară și se dezvoltă mai frecvent la pacienții imunocompromiși: SIDA, diabet zaharat, tumori maligne, terapie imunosupresivă. Infecția bacteriană poate fi cauzată de coci grampozitivi (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus viridans*), bacili gramnegativi (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*).

Esofagogastrografia relevă prezența ulcerelor, fistulelor, diverticulilor în partea distală a esofagului. Examenul endoscopic depistează plăci albe multiple, difuze pe parcursul esofagului, fără ulceratii. Esofagitele bacteriene se asociază frecvent cu actinomicoză, aspergiloză.

Tratamentul constă în terapie cu antibiotice selectate individual.

ESOFAGITA MEDICAMENTOASĂ

Esofagitele medicamentoase sunt provocate de administrarea diferitor medicamente (doxiciclină, chinidină, AINS, corticosteroizi etc.). La dezvoltarea esofagitelor medicamentoase, prin afectarea directă a mucoasei, contribuie 2 factori:

- administrarea medicamentelor cu cantități mici de lichid (apă) înainte de somn;
- stagnarea medicamentelor în treimea medie a esofagului, la nivelul arcului aortei.

SIMPTOME CLINICE: disfagie, odinofagie, dureri retrosternale pronunțate, similare cu angorul pectoral, preponderent nocturne, pirozis.

TABLOUL ENDOSCOPIC nu este specific pentru patologia dată. Leziunile eroziv-ulceroase se aseamănă cu cele din boala de reflux esofagian și din esofagitele bacteriene. Histologic se evidențiază necroze extinse, eozinofilie pronunțată, în absența factorilor infecțioși.

La **esofagitele rare** se referă: esofagitele virale (esofagite cauzate de CMV, VHS, *Varicella Zoster virus*, virusul Epstein-Barr, HIV), esofagitele în colagenoze (sclerodermie), cancerul metastatic, radioterapia, bolile inflamatorii intestinale (boala Crohn), boala Behcet, esofagitele protozoice (*Pneumocystis carinii*, *Leishmania donovani*, *Cryptosporidia*, *Trichomonas*).

Particularitățile diferitor forme de esofagită sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ESOFAGITELOR

Esofagită glicogenică	Noduli asimptomatici
Esofagită de reflux	Leziuni distale, nodulii se vizualizează foarte slab
Carcinom esofagian superficial	Pliurile mucoasei esofagului sunt infiltrate cu noduli iregulați
Esofagită herpetică	Ulcerații discrete rotunjite cu eritem și edem în partea medie sau distală a esofagului
Esofagită caustică acută	Stricturi liniare longitudinale
Varice esofagiene	Localizare în partea distală a esofagului, venele sunt alungite, dilatate, sinuozități și defecte de umplere (radiologic)
Artefacte	Resturi de alimente, comprimate, bule de aer

COMPLICAȚIILE mai frecvent apar în esofagitele eroziv-ulceroase, exfoliative și necrotice:

- hemoragie;
- perforație;
- mediastinită;
- abcese sau flegmon al esofagului;
- stricturi cicatriceale;
- malnutriție;
- cancer esofagian;
- pneumonie sau apnee.

TRATAMENTUL esofagitelor, indiferent de etiologie, prezintă un șir de momente comune: indicarea unei diete mecanic, termic și chimic tolerante. În esofagitele ulceroase și necrotice se recomandă abținerea totală de la alimentație, alimentare parenterală, antibiotice (de exemplu *cefalosporine* de generațiile II-III; *metronidazol*). La prezența semnelor de hemoragie esofagiană – terapie hemostatică. Tuturor bolnavilor li se indică *antiacide*, *anestezice*, *remedii astringente*, preparate ce scad secreția gastrică și preîntâmpină refluxul gastroesofagian (vezi cap. „Boala de reflux gastroesofagian”).

La dezvoltarea stricturilor poate fi necesară dilatarea endoscopică sau plastia chirurgicală a esofagului.

Dacă se reușește determinarea etiologiei esofagitei, se indică **tratament etiologic**.

În cazul esofagitelor cauzate de virusul *Herpes simplex*, se recomandă *aciclovir*, câte 250 mg/m² de suprafață corporală, la fiecare 8 ore, timp de 7-10 zile. În cazul infecției cu citomegalovirus, este eficient *ganciclovir* 5 mg/kg intravenos, de 2 ori pe zi, timp de 14 zile, terapia de susținere continuă încă câteva săptămâni.

În cazul esofagitelor secundare (boala Behcet, colita ulceroasă nespecifică, boala Crohn, sarcoidoza, colagenozele etc.) se efectuează terapia bolii de bază.

PROGNOSTICUL esofagitelor este determinat de factorul etiologic, de forma morfologică și de eficacitatea tratamentului. De obicei, evoluția esofagitelor catarale și a celor erozive este favorabilă. Esofagitele eroziv-ulceroase, exfoliative și necrotice deseori se complică cu stricturi cicatriceale.

Bibliografie

1. Diculescu M., Voiosu M., *Compendiu de Gastroenterologie*. Sub red. Radu Voiosu, Runa, București, 2004, p. 90-96.
2. Gerasim L., *Medicina internă*. 1999, V. 2: 11-33.
3. Oproiu C., *Bolile esofagului // Medicina internă*, vol. III „Bolile digestive, hepatice și pancreatice” sub redacția Gherasim L., Editura medicală, București, 1999, p.11-83.
4. Pascu O., *Esențialul în gastroenterologie și hepatologie*, București, 2003, p. 29-35.
5. Peltec A. Dumbrava V., *Infecția Helicobacter pylori*. Editura Causa Mundi, Chișinău, 2005, p. 156.
6. Trifan A., Stanciu C., *Bolile esofagului*. În „Tratat de gastroenterologie”, vol I, coordonator Grigorescu M., București, 2001, p. 213-296
7. Ивашкин В., Шептулин А., *Болезни пищевода и желудка*. «Мед-пресс-информ», Москва, 2002, стр. 7-47.
8. Кольцов П., Шахтихин А., *Болезни пищевода*. В кн. „Практическая гастроэнтерология”. Москва, 1994, стр. 21-41.
9. Питер Мак Нелли, *Секреты гастроэнтерологии*. Пер. с англ. А. Курыгина, И. Осипова. Москва, ЗАО «Издательство Бином», Санкт-Петербург «Невский диалект», 2001, стр. 40-46.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) constituie o entitate clinică independentă, cauzată de mecanisme complexe de perturbare a motilității tractului digestiv superior cu retropulsia conținutului gastric sau intestinal în esofag. Boala decurge cu diverse simptome (esofagiene și extraesofagiene), însoțite sau nu de leziuni ale mucoasei esofagului. **Esofagita de reflux (ER)** constituie leziuni ale mucoasei la nivelul părții distale a esofagului, condiționate de refluxul gastroesofagian (acțiunea sucului gastric și/sau a conținutului intestinal).

Refluxul gastroesofagian (RGE) reprezintă fenomenul fiziologic de trecere a conținutului gastric în esofag, care devine patologic atunci, când mecanismele antireflux sunt incompetente (fig. 1). Refluxul gastroesofagian se poate produce și la persoanele sănătoase. În condiții normale pe parcursul zilei conținutul gastric se retropulsează spre esofag circa de 20-30 ori (cu frecvența de o retropulsie în 5-6 ore în poziție orizontală și 1-2 pe oră în poziție verticală a corpului). Durata unei secvențe de reflux nu trebuie să depășească 5 minute.

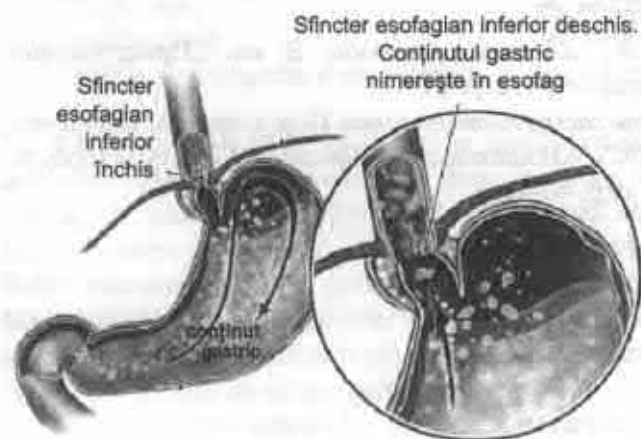


Fig. 1. Reflux gastroesofagian

Putem vorbi despre **reflux gastroesofagian patologic** atunci când episoadele de reflux se repetă cu o frecvență de peste 50 episoade în 24 ore sau când pirozisul se atestă mai frecvent decât o dată pe săptămână, la un pH în esofag $< 4,0$ pe parcursul unei ore și această simptomatologie este prezentă cel puțin 3 luni.

Aceste definiții diferențiază BRGE de refluxul gastroesofagian și esofagita

de reflux. Refluxul gastroesofagian devine patologic numai atunci când mecanismele antireflux nu funcționează normal. Esofagita de reflux reprezintă leziunea esofagiană indusă de refluxul gastroesofagian, care nu se produce în mod obligatoriu în toate cazurile de reflux patologic. Mai mult de jumătate dintre bolnavii ce prezintă manifestări ale refluxului gastroesofagian nu au leziuni ale mucoasei esofagului, deci la ei lipsește esofagita de reflux.

BRGE reprezintă 75% din patologia esofagiană. Spectrul afecțiunii se extinde de la pacienții ce prezintă pirozis sau alte simptome de reflux, fără modificări evidente de esofagită, până la pacienții cu ulcer, stricturi sau esofagul Barrett.

ETIOPATOGENEZA BRGE este complexă, cu participarea mai multor verigi patogenetice. Refluarea conținutului gastric în esofag constituie principala cauză a esofagitei. La baza acestui fenomen stau tulburările de motilitate esofagiene, gastrice și duodenale. BRGE se dezvoltă atunci când se dereglează echilibrul între forțele agresive și forțele defensive. BRGE este expresia RGE patologic ca durată, agresivitate, frecvență și se manifestă prin fenomene digestive și respiratorii.

I. Insuficiența mecanismelor antireflux de ordin fiziologic

a) **Incompetența sfincterului esofagian inferior (SEI).** SEI este cea mai importantă structură, cu rol major în prevenirea RGE. În repaus SEI este contractat și previne RGE. Presiunea SEI este 20 mm Hg în condiții fiziologice. Scăderea presiunii bazale a SEI sub 6 mm Hg la pacienții cu BRGE permite trecerea conținutului gastric în esofag. Pentru dereglarea funcției barierei antireflux este importantă creșterea numărului de episoade cu relaxări spontane ale SEI. Tonicitatea sfincterului esofagian inferior depinde de mai mulți factori (tab. 1).

Tabelul 1

FACTORII CE INFLUENȚEAZĂ TONICITATEA SFINCTERULUI ESOFAGIAN INFERIOR

	Măresc presiunea SEI	Diminuează presiunea SEI
Hormonii	Gastrina, motilina, substanța P, histamina, serotonina, complexul migrator motor	VIP, glucagonul, progesteronul, secretina, CCK, enkefalinele, tirolibarina, somatostatina
Produsele alimentare	Alimentația proteică, carnea, foamea	Grăsimile, ciocolata, citricele, roșiile, menta, ceaiul, cafeaua, alcoolul, alimentele picante
Medicamentele și alți factori	Antiacidele, alcalinizarea mediului gastric, atropina în doze mici, α -adrenomimeticele, β -adrenoliticele, histamina, domperidonul, prostaglandinele, colinomimeticele, metoclopramidul, cisaprida, tipul abdominal de respirație	Antagoniștii α -adrenergici, agoniștii β -adrenergici, colinoliticele, spasmoliticele, barbituricele, benzodiazepinele, opiații, antagoniștii de Ca^{++} , nitrații, cofeina, teofilina, fumatul, graviditatea, anemia feriprivă, constipațiile

↳ Întârzierea curățării esofagului de conținutul gastric acid refluat (clearance-ul esofagian). Clearance-ul definește capacitatea esofagului de a îndepărta materialul refluat și, în felul acesta, de a scurta contactul cu mucoasa. Clearance-ul esofagului poate fi: a) *de volum* (forța de gravitație și undele peristaltice pri-

mare asigură trecerea bolului alimentar din cavitatea bucală spre stomac; undele peristaltice secundare asigură curățarea esofagului de masele refluante); b) *chimic* (înfăptuit prin neutralizarea HCl-lui de către sistemele-tampon și mucus).

ĉ) **Tulburarea evacuării gastrice (întârzierea evacuării gastrice).** La peste 41% dintre bolnavii cu BRGE evacuarea gastrică este prelungită. Mucoasa esofagiană este puțin rezistentă la acțiunea factorilor de reflux. Materialul refluat poate fi acid (HCl) sau biliar (alcalin), cu conținut de enzime pancreatice, acizi biliari, lizolecitină etc. (în cazul prezenței refluxului duodeno-gastral și diminuării secreției gastrice). *Refluxul biliar, comparativ cu cel acid, are consecințe mai nefavorabile, provocând dereglări inflamator-distructive mai severe și cedează mai greu în urma tratamentului tradițional.*

II. Insuficiența factorilor antireflux de tip mecanic

Unghiul His larg (foarte deschis) favorizează refluxul gastroesofagian.

Pensa diafragmatică relaxată. Când cavitatea toracică este mărită în volum (emfizem pulmonar) sau când presiunea intraabdominală crește (obezitate, tumori abdominale gigante, ascită voluminoasă), hiatusul diafragmal este mult lărgit, ceea ce provoacă ineficiența contracției componente externe a SEI.

Hernia hiatală. Hernia hiatală favorizează refluxul gastroesofagian patologic prin mecanisme multiple. Peristaltismul esofagian împinge refluatul din esofag în punga herniară. În timpul inspirației, contracția diafragmei crurale propulsează refluatul din punga herniară în esofag. Scăderea tonusului SEI în hernia hiatală favorizează refluxul.

Creșterea presiunii gastrice și intraabdominale duce la lărgirea hiatusului diafragmatic. Factori favorizanți pentru apariția refluxului esofagian sunt graviditatea, obezitatea, tumorile abdominale gigante, ascita etc.

III. Insuficiența factorilor de apărare

Nivelul preepitelial de apărare presupune funcționarea adecvată a glandelor salivare, a glandelor submucoase ale esofagului, producătoare de mucină, proteine nemucinice, bicarbonați, prostaglandina E_2 , factorul de creștere epidermal.

Nivelul epitelial de apărare este condiționat de particularitățile structurale și funcționale ale structurilor celulare: membrane, conexiuni intercelulare, de transport intra- și intercelular, prin intermediul căruia se menține nivelul optim al pH-lui – 7,3-7,4, de particularitățile diviziunii celulelor epiteliale.

Nivelul postepitelial se asigură prin irigarea sangvină adecvată a mucoasei esofagului, care favorizează menținerea echilibrului acido-bazic tisular normal (neutru). În stadiile timpurii ale maladii are loc dezvoltarea intensă a capilarelor cu creșterea permeabilității lor.

Simptomele refluxului gastroesofagian apar la stimularea chemo- și mecano-receptorilor. Leziunile de esofagită se produc prin acțiunea agresivă a refluatului gastric și intestinal în esofag (HCl, pepsină, acizi biliari, lizolecitină) și prin scăderea rezistenței mucoasei esofagiene.

MORFOPATOLOGIE. Macroscopic, mucoasa esofagiană apare congestionată, cu eroziuni acoperite sau nu de membrane fibrinoase, ulcere. Leziunile enunțate pot afecta o parte din circumferința esofagului sau pot fi circulare.

Semnele histologice ale esofagitei de reflux sunt hiperplazia stratului bazal; alungirea papilelor; prezența celulelor polimorfonucleare neutrofile și cozinofile în lamina proprie; creșterea numărului de mitoze în epiteliu; hiperchromatismul nuclear; congestia și dilatarea vaselor; ulceratiunile superficiale ale mucoasei. La etapele mai avansate are loc îngroșarea stratului epitelial, este posibilă *metaplazia epiteliului* pavimentos pluristratificat al esofagului în epiteliu cilindric cu glande fundice – dezvoltarea esofagului Barrett.

TABLOU CLINIC. BRGE poate avea manifestări polimorfe, cu acuze digestive și extradigestive de intensitate ușoară, medie sau severă, care pot fi permanente sau intermitente.

Manifestări digestive

Pirozismul apare la un $\text{pH} < 4,0$, dar poate fi prezent și în refluxul alcalin (de bilă). Arsura retrosternală (pirozis) postprandială este mai accentuată la ingestia de alcool și alimente fierbinți (reci) fiind favorizată de clinostatism, flexia anterioară a corpului, ridicarea greutăților. Din această cauză, pentru a o identifica, este necesară o anamneză dirijată și perseverentă. Grăsimile, ciocolata, ceapa etc. favorizează refluxul. O bună parte dintre bolnavi nu prezintă manifestări subiective. Mulți pacienți acceptă arsura retrosternală ca pe un fenomen „normal”.

Durerea toracică retrosternală (noncardiacă sau *angina-like chest pain*) constituie al doilea simptom major al esofagitei de reflux. Se manifestă prin: presiune toracică, glob retrosternal migrant. Poate imita angina pectorală, infarctul miocardic și anevrismul aortic. Iradierea are loc în spațiul interscapular. Tulburările esofagiene sunt, probabil, cauza cea mai obișnuită a durerii toracice noncardiace.

Regurgitații (de obicei acide, amare sau alimentare). Regurgitația acidă are loc în toate situațiile posturale care produc pirozismul, fiind mai accentuată în decubit dorsal în timpul nopții. Atunci când incompetența SEI este foarte mare sau totală pot regurgita și alimentele.

Sialoreea este un alt simptom comun care poate fi un răspuns protector la acidul refluat, fiind declanșată prin reflexul esofagosalivar.

Odinofagia (durere la deglutiție) indică o esofagită severă.

Disfagia se întâlnește rar, de obicei este favorizată de alte tulburări de motilitate asociate (disfagie intermitentă, prin spasm) sau marcând apariția unor complicații severe ca stenoza esofagiană cicatricială sau neoplasmul (disfagie permanentă).

Simptomatologia digestivă atipică se atestă aproximativ la 35% dintre bolnavi și rezidă în gust metalic, dureri epigastrice postprandiale cu iradiere atipică în mandibulă, în baza gâtului sau în brațe și interscapular, grețuri, eructații, vome, senzații de plenitudine, meteorism, care, de obicei, sunt expresia întârzierii evacuării gastrice.

Simptomatologia poate fi absentă la 30% dintre pacienți, iar pentru formularea diagnosticului de BRGE sunt necesare examenele paraclinice: endoscopia digestivă superioară, manometria, pH-metria, testul Bernstein.

Manifestări extradigestive

Manifestările respiratorii survin, de regulă, după aspirarea de material refluat în faringe și în căile aeriene și se declanșează fie direct, fie pe cale vagală. La 82% dintre pacienții cu astm bronșic, la 75% dintre cei cu bronșite cronice și la 78% cu laringite se constată simptomele BRGE.

Se atestă tuse nocturnă (confundabilă cu tusea de decubit din insuficiența cardiacă stângă), *pneumonii recurente*, localizate în special la baza dreaptă, bronșite cronice, dezvoltarea bronșectaziilor, abceselor pulmonare, fibrozei pulmonare idiopatice, hemoptizii, atelectazii pulmonare, *disfonie* (voce răgușită matinal din cauza inflamației coardelor vocale).

La copii manifestările respiratorii survenite ca rezultat al refluxului gastroesofagian și aspirarea lui în arborele bronșic se asociază cu dezvoltarea stridorului, asfixiei, pneumoniilor prin aspirație, astmului bronșic.

Manifestări cardiace: *dureri precordiale* (angina-like) noncardiace, explicabile fie prin stimularea algoreceptorilor de către HCl, fie prin aciditatea generatoare de esofagospasm. Sunt posibile și dereglări de ritm cardiac.

Manifestări stomatologice: carie, cu dezvoltarea în continuare a halitozei, eroziunii dentare, senzații de arsură pe limbă, sialoree abundentă.

Manifestări otolaringologice: disfonie, faringită, laringită, halenă, otalgie, durere cervicală, senzație de nod în gât, tuse cronică, stridor, dureri paracervicale.

Manifestările hematologice pot fi prezentate prin anemie.

Este notabilă lipsa corelației între gradul de manifestare a simptomelor de reflux și severitatea BRGE. În 18% cazuri bolnavii se adresează la medic când deja au survenit complicațiile. Din aceste considerente, pentru prevenirea stricturilor esofagului și a altor complicații, este necesar de a depista BRGE în stadiile timpurii, latente.

Semnele alarmante în BRGE sunt: disfagia, odinofagia, anemia, scăderea în greutate.

EVOLUȚIE. BRGE poate evolua cu sau fără esofagită. În cazurile când boala are o durată de peste 5 ani este posibilă dezvoltarea *complicațiilor severe* – esofagul Barrett, care progresează frecvent fără simptome patognomonice. BRGE se caracterizează prin *evoluție recidivantă progredientă*. 24% dintre pacienții fără esofagită ce acuză pirozis dezvoltă esofagita pe parcurs de 4-5 ani. 9% dintre pacienții cu esofagită de reflux gradele I-II, peste 4-5 ani dezvoltă esofagul Barrett.

COMPLICAȚII

- Stenoza esofagiană benignă (4-12%)
- Esofagul Barrett (5-10%)
- Ulcerele esofagiene (2-7%)
- Cancerul de esofag (3%)
- Hemoragia digestivă superioară (2%)
- Perforația (rar)

Esofagul Barrett prezintă o stare patologică dobândită (complicație), caracterizată prin metaplazie de celule cilindrice ale epiteliului pavimentos pluristratificat al esofagului. La persoanele afectate de 30 ori crește riscul de dezvoltare a adenocarcinomului comparativ cu populația generală. Metaplazierea în epiteliu cilindric fundal sau cardial nu prezintă o sporire a riscului de dezvoltare a adenocarcinomului esofagian. Riscul de malignizare este majorat în cazul metaplaziei în epiteliu cilindric intestinal specializat. Apariția displaziei plasează esofagul Barrett în categoria stărilor precanceroase. După 5 ani, în 3% dintre cazuri are loc transformarea esofagului Barrett în adenocarcinom esofagian.

Diagnosticul clinic depistează esofagul Barrett la unul din 16 pacienți cu BRGE. Aceasta se explică prin faptul că la 30% bolnavi cu metaplazie cilindrică a mucoasei esofagului lipsește pirozisul de la acțiunea HCl-lui în esofag. Esofagul Barrett se dezvoltă mai frecvent în cadrul refluxului biliar. Acțiunea lezantă a refluxului biliar este mai evidentă în cazurile cu diminuarea funcției de acidogeneză.

CLASIFICARE. În anul 1999 a fost revăzută Clasificarea formelor nosologice ale bolii de reflux gastroesofagian (revizia X):

K-21.0 – boala de reflux gastroesofagian cu esofagită (esofagita de reflux);

K-21.9 – boala de reflux gastroesofagian fără esofagită (refluxul esofagian fără detalizare).

În prezent există mai multe propuneri de clasificare endoscopică a BRGE. Redăm clasificarea Savary Miller, 1997 (tab. 2) și Clasificarea Los-Angeles, 1998 (fig. 3).



Fig. 2. Examenul radiologic baritat în stenoza esofagiană

Tabelul 2

CLASIFICAREA ENDOSCOPICĂ SAVARY MILLER, 1997

Stadiu	Semne
Stadiul I	Eroziune liniară, situată pe un singur pli al mucoasei
Stadiul II	Eroziuni multiple, pe mai multe pliuri, cu exsudate și tendință la confluaire (dar fără a ocupa întreaga circumferință a esofagului)
Stadiul III	Eroziuni sau/și ulceratii acoperite de exsudat cu extindere circumferențială
Stadiul IV	Ulceratii adânci, cu caracter stenoizant

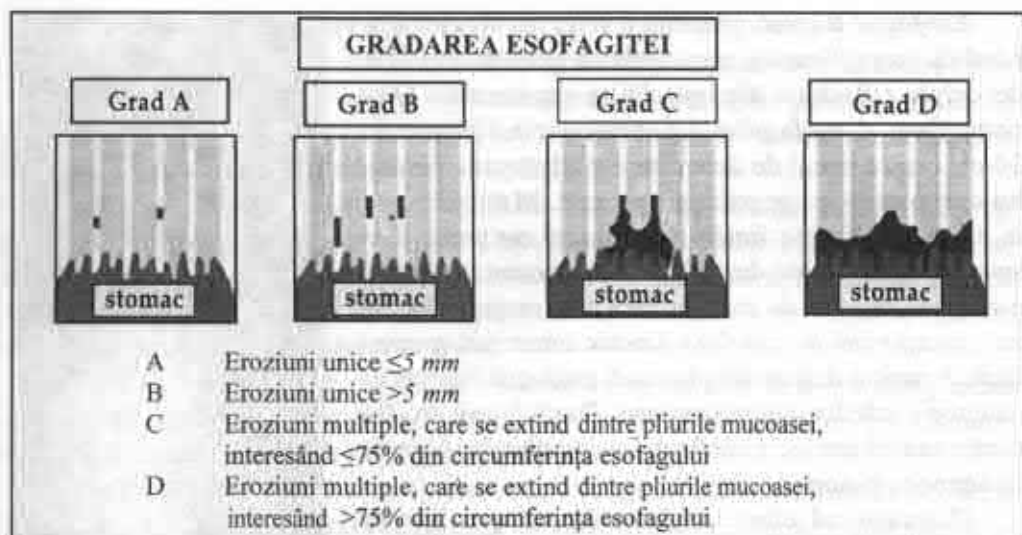


Fig. 3. Clasificarea esofagitei de reflux (Los-Angeles, 1998)

DIAGNOSTICUL BRGE ȘI AL ESOFAGULUI BARRETT

Teste pentru evidențierea refluxului gastroesofagian (RGE)

Examenul radiologic baritat prin metoda simplului și al dublului contrast se face prin examinarea bolnavului în diferite poziții: decubit dorsal, procubit, în poziție Trendelenburg. Radioscopia detectează caracterul unghiului His, activitatea propulsivă a esofagului, herniile gastrice, esofagita de reflux, stenoza esofagiană.

Monitorizarea pH-ului esofagian în decurs de 24 ore este cea mai fiziologică, specifică și sensibilă metodă de relevare a refluxului gastric esofagian. Prezintă „standardul de aur” pentru diagnosticarea RGE. Testul se consideră pozitiv pentru refluxul acid, dacă pH-ul scade sub 4,0 pe o durată de cel puțin 5 min, iar pentru refluatul alcalin – când pH-ul crește peste 6,5.

Teste pentru relevarea simptomelor de reflux

Testul perfuziei acide (testul Bernstein). Metoda constă în perfuzarea la 5-10 cm deasupra cardiei a soluției de HCl 0,1N cu un debit de 10 ml/min. Testul este considerat pozitiv dacă reproduce simptome descrise de bolnavi și dacă manifestările dispar la întreruperea perfuziei acide. Importanța practică a testului constă în aceea că permite diferențierea simptomelor esofagiene de cele extradigestive (cardiace, pleurale etc.)

Distensia esofagiană cu balonaș produce durere retrosternală asemănătoare cu durerea spontană, ceea ce denotă un esofag mecanosensibil și care explică durerea toracică noncoronariană.

Teste medicamentoase – de producere a durerii toracice noncardiace. Administrarea de droguri colinergice, α -adrenergice produce spasme ale musculaturii circulare cu distensie segmentară și reproducerea durerii spontane.

Metode pentru determinarea etiopatogenezei BRGE

Manometria esofagiană este o metodă utilă în diagnosticul RGE numai atunci când evidențiază o presiune mică a SEI, însă o presiune normală nu exclude existența refluxului. Nu întotdeauna rezultatele corelează cu simptomele și leziunile datorate refluxului.

Clearance-ul esofagian izotopic permite aprecierea timpului de dispariție din esofag a radiotrasorului administrat per os și depinde de eficiența contracțiilor peristaltice.

Analiza conținutului de reflux efectuată prin aspirația materialului refluat din esofag se realizează cu ajutorul unor sonde poziționate la 5 cm deasupra SEI.

Metode de diagnostic al leziunilor esofagiene și al complicațiilor

Endoscopia digestivă superioară (EDS) cu biopsia mucoasei esofagiene constituie explorarea cu valoarea practică cea mai mare a stadializării leziunilor esofagiene, având specificitate de peste 95% în aprecierea severității leziunilor; decelează prezența complicațiilor mecanice (stenoze) sau displazice.

Esofagoscopia permite diagnosticul de esofagită și este indicată în următoarele situații:

- bolnavi cu simptomatologie de RGE care nu reacționează la tratamentul combinat cu H₂-blocanți și prokinetice în 6-8 săptămâni;
- bolnavi cu simptome alarmante: hemoragie, scădere în greutate, simptome respiratorii.

Criteriile endoscopice ale esofagului Barrett:

- prezența deplasării liniei Z mai mult de 1-2 cm în direcție proximală;
- modificarea colorației și a reliefului mucoasei esofagului;
- deplasări neuniforme proximale ale epiteliului gastric (fig. 4).

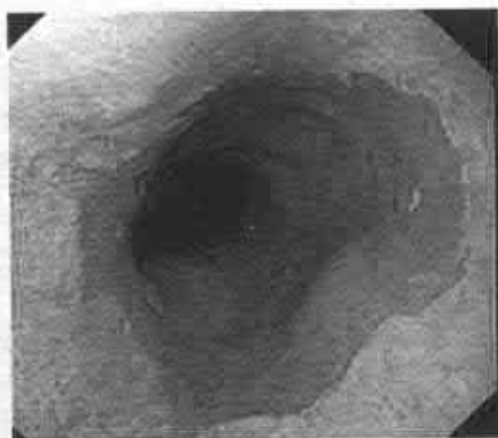


Fig. 4. Tabloul endoscopic în esofagul Barrett

Examenul histologic al mucoasei esofagului se efectuează la pacienții cu esofagite pe fondul cărora pot să apară sindromul Barrett și cancerul esofagian. Grosimea stratului epitelial rămâne normală doar în cadrul esofagitelor catarale cu durată de până la 1-2 ani.

În scopul depistării esofagului Barrett în cadrul endoscopiei, este necesară cromoscopia (**cromoendoscopia**) cu albastru de metilen sau roșu de fenolftaleină, relevantă pentru constatarea focarelor de metaplazie a mucoasei esofagului,



Fig. 5. Tabloul endoscopic al adenocarcinomului pe fond de esofagul Barrett

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Afecțiuni esofagiene

Acalazia cardiaci (cardiospasm, dilatarea ideopatică a esofagului) se caracterizează prin lipsa deschiderii reflexe a cardiei la deglutiție. Simptomatologia este dominată de disfagie, care apare precoce și durează peste 6 luni. Deseori în acalazie se atestă senzația de plenitudine retrosternală și în epigastru, eructația alimentelor cu semnul „pernă udă” pozitiv. Pot fi și dureri retrosternale, iar în stadiile avansate se dezvoltă esofagita de stază. Diagnosticul se stabilește prin examen radiologic baritat al esofagului: în stadiile precoce ale maladiei esofagul se prezintă puțin dilatat, de formă cilindrică, peristaltismul este prezent numai în treimea superioară a esofagului. Odată cu avansarea procesului, dilatarea esofagului devine tot mai evidentă în porțiunea superioară cu îngustare în porțiunea terminală – semnul de „creion ascuțit” sau „pană de găscă”. În stadiul avansat se dezvoltă atonia esofagului, care se manifestă prin esofag maximal dilatat, incurbat, segmentul inferior mult îngustat cu deschidere incompletă. Prezența acestor semne face posibilă diferențierea acalaziei de BRGE. Acalazia cardiaci impune examen radiologic, endoscopic și manometric.

Hernia hiatală prezintă o maladie cronică, recidivantă, produsă prin dislocarea segmentului abdominal al esofagului prin hiatalul diafragmatic spre cutia toracică sau mediastinul posterior împreună cu cardia, partea superioară a stomacului, mai rar cu ansele intestinale. Se delimitează hernii axiale prin alunecare, paraesofagiene (prin rulare) și mixte. Tabloul clinic al herniei hiatale deseori include simptome caracteristice pentru BRGE (disfagie, regurgitații, pirozis, dureri retrosternale, sughiț, senzații de arsură pe limbă). În cazurile de încarcerare a herniei, apar accese de dureri violente în epigastru sau posterior de procesul xifoid al sternului.

Criteria de diagnostic al BRGE:

- reflux spontan;
- eroziuni și/sau ulcere ale mucoasei esofagului, depistate în timpul examenului endoscopic;
- modificări morfologice în biopsatul din mucoasa esofagului;
- reducerea presiunii SEI sub 7 mm Hg la examinarea funcției motorii a esofagului;
- pH <4,0, determinat prin testul standard de monitorizare intraesofagiană timp de 24 ore.

Pentru stabilirea diagnosticului sunt suficiente 2 rezultate pozitive din examenele enumerate anterior.

Diverticuli esofagieni în stadiile precoce (fără diverticulită) nu au simptomatologie clinică specifică: senzații de arsuri, înțepături în faringe, disconfort la deglutiție, nod în gât, tuse ușoară, grețuri. Odată cu dezvoltarea diverticulitei apare durerea, este posibilă disfagia, miros fetid din gură, subfebrilitate, pneumonia de aspirație, dureri precordiale reflexe. Durerile apar după vomă, eructații, inspirație profundă, trecerea în poziție verticală, administrarea de lichide alcalinizate. Diagnosticul este facilitat de examenul radiologic baritat multipozițional, de examenul endoscopic.

Esofagospasmul (dischinezie hipermotorie a esofagului) reprezintă o patologie caracterizată prin dereglări periodice ale peristaltismului esofagian, cu contracții spastice ale peretelui acestui organ. Semnele clinice de bază sunt disfagia și durerea. Disfagia în esofagospasm are un caracter paradoxal, de obicei este provocată de un stres psiho-emoțional, fumat, consum de băuturi alcoolice, mâncare rapidă, administrarea de substanțe extractive. Durerile în esofagospasm poartă un caracter spontan și nu depind de efortul fizic. Pentru diagnostic este util examenul radiologic, efectuat în timpul episoadelor de esofagospasm, care pune în evidență contracții spastice segmentare sau răspândite ale esofagului; este posibilă și o deformare locală, dar, de obicei, diametrul esofagului mai sus de segmentul contractat nu se modifică. Esofagul rămâne permeabil.

Cancerul de esofag. Esofagul Barrett este maladia cu cel mai mare risc de dezvoltare a cancerului de esofag. Printre semnele clinice tipice cancerului esofagian este de menționat disfagia, care poartă un caracter progresiv și devine tot mai evidentă. Pe măsura creșterii tumorii apar durerea rezistentă la preparate antalgice și spasmolitice, sialoree, regurgitații cu alimentele ingerate, disfonie, cașexie, anemie, hemoragii. În cadrul inspecției se depistează mărirea ganglionilor limfatici cervicali, supraclaviculari. La examenul radiologic, efectuat la diferite stadii ale bolii, se pune în evidență: nivelarea unui pliu al mucoasei esofagiene, tumefierea unui pliu, întreruperea pliurilor mucoasei, depistarea unui mic defect de umplere, contur iregulat al peretelui esofagian, pierderea elasticității lui. Odată cu creșterea în volum a tumorii, are loc îngustarea lumenului esofagului, dispare peristaltismul, se modifică relieful mucoasei în „piele de shoegren”, apare umbra unei formațiuni, este posibilă o dilatare suprastenotică asimetrică, defecte de umplere de diferite dimensiuni, ulceratii. Diagnosticul de cancer esofagian este confirmat de examenul endoscopic cu cercetarea histologică a biopsatului. Efectuarea examenului endoscopic și a celui radiologic al esofagului în marea majoritate de cazuri face posibilă diferențierea cancerului esofagian de BRGE.

Esofagita infecțioasă este de cele mai multe ori de origine virotică. Se caracterizează prin debut brutal, cu pirozis, odinofagie, leziuni hemoragice, erupție veziculară bucală și faringiană și evoluție autolimitantă. La bolnavii tratați timp îndelungat cu antibiotice cu spectru larg sau la imunodeprimați va fi luată în considerare și posibilitatea unei esofagite candidozice, care se manifestă clinic prin odinofagie severă cu iradiere posterioară, disfagie, scădere ponderală. Aspectul smântânos al mucoasei la endoscopie este de neconfundat.

Afecțiuni extraesofagiene

Angina pectorală se diferențiază prin pH-metrie în 24 ore și prin test Bernstein, dar poate fi confundată cu RGE (atenție: ambele afecțiuni pot fi influențate de nitrați și de dihidropiridine!). Originea esofagiană a durerii retrosternale este sugerată de evoluția ei undulantă, de iradierea în jumătatea superioară a epigastriului, de calmarea ei în ortostatism, la mers și la tratamentul cu antiacide. Examenul ECG și monitorizarea Holter sunt esențiale în diagnosticul diferențial.

Ulcerul gastroduodenal. Arsura epigastrică din cadrul acestuia poate fi confundată cu pirozsisul de origine esofagiană. Iradierea durerii din ulcerul cardinal nu se diferențiază de cea a ulcerului supracardial. FGEDS și testul Bernstein elucidează diagnosticul.

Sindromul de xifoidie se manifestă prin dureri, localizate după procesul xifoid sau în partea inferioară a sternului, fiind determinate de un proces cronic în ganglionii limfatici regionali. De obicei, survine în cadrul colecistitei cronice, poate să apară și în ulcerul gastroduodenal, în periduodenite. Diagnosticul se stabilește cu ajutorul metodelor endoscopice și radiologice.

Sindromul Remgheld se dezvoltă la bolnavii obezi, care suferă de meteorism și de constipații. Durerile se accentuează în poziție orizontală și sunt cauzate de presiunea intestinului asupra diafragmei și de excitarea ramurilor nervus vagus. Diagnosticul se confirmă prin examen radiologic.

Solarita poate însoți esofagita și hernia hiatală. Durerile din solarită sunt intense, insistente, cu caracter de arsură, se accentuează la compresiune în proiecția plexului solar. În flexie anterogradă a corpului și în poziție patrupedă, durerile se diminuează.

TRATAMENT

Modificarea stilului de viață și regimul igienico-dietetic

- Alimentație cu orar regulat, fracționată în prânzuri reduse cantitativ și multiple (5-6 mese/zi), masa de seară este indicat să fie servită cu 2-3 ore înainte de culcare
- Alimentație bogată în proteine, care contribuie la creșterea presiunii SEI
- Evitarea consumului în cantități mari de alimente iritante pentru mucoasa esofagiană prin contact direct sau prin reducerea presiunii SEI: ciocolată, cafea, ceai negru, grăsimi animale, condimente, tomate, citrice, aluaturi dospite cu drojdie, arahide, dulciuri concentrate, băuturi carbogazoase
- Evitarea alimentelor fierbinți sau foarte reci
- Evitarea decubitului postprandial (ultima masă cu cel puțin o oră înainte de culcare)
- Evitarea fumatului, pentru a exclude acțiunile nocive ale nicotinei asupra SEI
- Evitarea consumului de alcool
- Somn cu capul în poziție ridicată (trunchiul la 15° față de orizontală) prin folosirea de perne groase sau înălțarea picioarelor patului, eventual poziție semișezândă în timpul somnului; aceste măsuri sunt menite a împiedica gravitațional refluxul
- Controlul masei ponderale

- Reducerea presiunii intraabdominale
- renunțarea la corset, brăuri, curele strânse, folosirea de îmbrăcăminte lejeră
- regim hipocaloric în cazul pacienților supraponderali
- combaterea constipației și a balonărilor
- evitarea poziției de anteflexie
- combaterea tusei
- Evitarea consumului de medicamente iritante (AINS) sau al celor care scad presiunea SEI (blocante de calciu, estro-progestative, aminofolină, anticolinergice, neuroleptice, dopamină, cofeină, sedative, tranchilizante, nitrați, prostaglandine E₁, E₂, A₂, narcotice, opiați, somnifere, spasmolitice, β₁-adrenoblocanți, antagoniști ai α₁-adrenoreceptorilor, chinidină, doxiciclină, preparate de mentă etc.)

Tratament medicamentos

Prevenirea refluxului gastroesofagian și duodenogastric

Medicația prokinetică este considerată ca patogenetică în BRGE, deoarece este capabilă de a înlătura cauza principală a RGE – dereglările motorii ale esofagului.

Unul dintre primele preparate ale acestui grup a fost *metoclopramida*, blocant al receptorilor D₂-dofaminici centrali și periferici. Acțiunea lui fiind îndreptată asupra creșterii presiunii SEI, accelerează evacuarea gastrică, ameliorează clearance-ul esofagian, diminuează RGE, posedă acțiune antivomitivă. Însă în 30% cazuri provoacă tulburări extrapiramidale, cefalee, insomnii, astenie, impotență, ginecomastie, fapt care reduce considerabil utilizarea lui de durată. Doza de administrare: 10 mg de 3 ori pe zi cu 30 min înainte de mâncare și o dată înainte de somn (sau 1-2 ml i/m 3-4 ori/zi).

Domperidon (motilium), derivat de butirofenonă, antagonist selectiv periferic al receptorilor D₂-dofaminici, are un efect mai favorabil comparativ cu metoclopramida. Doza de administrare: 10 mg de 3 ori pe zi cu 30 min înainte de mâncare și o dată înainte de somn. Domperidonul ameliorează activitatea motorie a tractului gastrointestinal în segmentele superioare, normalizează peristaltismul gastric, coordonarea antroduodenală, înlătură regurgitarea, posedă acțiune antivomitivă, nu influențează secreția acidă de HCl asupra indicilor pH-metriei intragastrice, asupra nivelului gastrinei, reduce frecvența recidivelor, nu traversează bariera hematoencefalică.

Loxiglumidul este antagonist selectiv al receptorilor CCK, cu acțiune de ameliorare a clearance-ului esofagian, creștere a activității motorii a esofagului, stomacului, intestinului gros.

Macrolidele. *Eritromicina* este un agent prokinetic de dată mai recentă care stimulează complexe motorii migrante la nivelul esofagului, stomacului, intestinului și al tractului biliar. Eritromicina are efecte secundare digestive (vome, diaree, crampe abdominale) și din cauza acestora ar trebui să fie înlocuită cu claritromicina în doză de 500 mg x 2 ori/zi, care, pe lângă utilizarea în tratamentul infecției cu *H. pylori*, are și efect prokinetic asupra tubului digestiv.

În cazurile esofagitelor cu refluxul în esofag al conținutului duodenal, cu acizi biliari, lizolecitină (factor agresiv, capabil într-un termen mai scurt să provoace dezvoltarea esofagului Barrett și a cancerului esofagian) este eficace administrarea *acidului ursodeoxicolic* (*ursofalk, ursosan*).

Efectul preparatului se datorează sechestrării din bilă a acizilor biliari toxici, agresivi prin substituirea lor cu acid ursodeoxicolic netoxic. Se administrează pacienților cu masa corporală sub 60 kg în doză de 500 mg/zi (2 capsule) divizată în 2 prize; celor cu masa de 60-80 kg – 750 mg/zi (1 caps. dimineața și 2 caps. seara); la 80-100 kg se administrează 1000 mg/zi (4 caps.); dacă masa corpului depășește 100 kg este necesară doza nictimală de 1250 mg (5 caps./zi). În caz de necesitate poate fi combinat cu inhibitori ai pompei protonice.

Medicație pentru diminuarea puterii de agresiune a conținutului refluat

Medicația antiacidă și alginată (*fosfolugel, gelusil-lac, maalox, almagel, etc.*) Remediile antiacide au ca scop diminuarea puterii de agresiune a conținutului refluat (HCl, pepsină) pe baza creșterii pH-lui intragastric. În prezent în tratamentul BRGE antiacidele sunt considerate ca preparate secundare, grație acțiunii lor de scurtă durată și a necesității de administrări frecvente. Actualmente medicația antiacidă este binevenită în calitate de tratament simptomatic, administrată „în caz de necesitate” sau ca tratament suplimentar periodic bolnavilor ce administrează remedii antisecretorii. Antiacidele sunt avantajoase pentru că acțiunea debutează rapid, diminuându-se senzațiile de pirozis și durerile retrosternale și epigastrice. Preparatele acestui grup posedă acțiune antiacidă, adsorbantă și de acoperire a mucoasei esofagiene. De obicei, se administrează 1 plic de pulbere cu 100 ml apă (plicurile cu suspensie nu se dizolvă) de 3 ori pe zi, cu 30 minute înainte de mâncare și înainte de somn.

Alginatul de sodiu formează o peliculă la interfața dintre conținutul gastric și punga de aer și refluează în esofag în momentul de reflux, creând un gradient de pH între mucoasă și lumenul esofagului, protejează mucoasa de acțiunile agresive ale sucului gastric. Preparare comerciale care conțin alginat de sodiu: *gaviscon, nicolen, topaal*.

Medicația antisecretorie. Scopul tratamentului antisecretor constă în diminuarea acțiunii HCl asupra mucoasei esofagului în cadrul RGE.

Antihistaminicele H₂, au capacitatea de inhibare a secreției bazale și stimulante de HCl, a producției de pepsină, a volumului sucului gastric. Se utilizează în doze și durată mai mari, comparativ cu tratamentul ulcerelor duodenale – 8-12 săptămâni. Mai frecvent se administrează *famotidina* (quamatel) 40-80 mg/zi sau *nizatidina* 150-300 mg/zi, cu 30 min. înainte de mâncare. *Cimetidina* și *ranitidina*, de obicei, nu se utilizează din cauza efectelor adverse multiple. Eficacitatea tratamentului depinde de gradul leziunilor mucoasei esofagului (în medie 60%). În esofagitele de gradele I-II cura de tratament pe durata de 12 săptămâni este eficace în 75-90% cazuri, în esofagitele de gradele III-IV – în 40-50% cazuri.

Tratamentul BRGE gradele III-IV include utilizarea *inhibitorilor pompei protonice* (IPP), care reprezintă remedii cu acțiune marcată și selectivă asupra secreției gastrice acide. Avantajele IPP rezultă în rapiditatea instalării efectului antisecretor, controlul de durată al secreției acidului clorhidric, reducerea pirozi-

sului, a durerilor retrosternale și epigastrice, diminuarea simptomatologiei BRGE. Reprezentanții acestui grup de preparate sunt: *omeprazol* (*omez, omezin, ultop, iprazol*) – 20 mg de 2 ori/zi, *pantoprazol* (*controloc, puleit*) – 40 mg de 2 ori/zi, *lansoprazol* (*aprazol, lanzap, zollipak, lansoprol*) – 30 mg de 2 ori/zi, *rabeprazol* (*pariet*) – 20 mg de 2 ori/zi. Tratamentul de atac – 6-8 săptămâni. Prima doză se administrează înaintea micului dejun, a doua doză – înaintea cinei. Rata vindecării esofagitei (și ameliorarea/dispariția simptomatologiei) la administrarea de IPP are loc în circa 90% cazuri.

Medicația topică de protecție a mucoasei cu substanțe citoprotective

La pacienții cu BRGE este utilizat *sucralfatul* (*venter*). Doza 1,0 de 3 ori/zi cu 30 min. înainte de mâncare și 1,0 înainte de somn. Transformarea sucralfatului în forma activă (gel) are loc în mediu acid. El aderă de baza ulceratiilor și formează o barieră fizică față de HCl, pepsină și acizi biliari. Remediul nu influențează pH-ul gastric, dar favorizează producția de mucus, viscozitatea lui, stimulează proliferarea celulelor epiteliale, producerea de prostaglandine, ameliorează circulația sangvină în mucoasa esofagului, considerându-se preparat citoprotector. Sucralfatul nu se absoarbe din TGI și este lipsit de efecte adverse.

Strategia tratamentului

BRGE necesită un tratament de atac (până la dispariția simptomelor și vindecarea endoscopică a esofagitei), timp de 3-8 săptămâni și tratamente de întreținere, care se efectuează pentru prevenirea recidivelor. Tratamentul în BRGE se administrează în funcție de severitatea bolii (fig. 5-6).

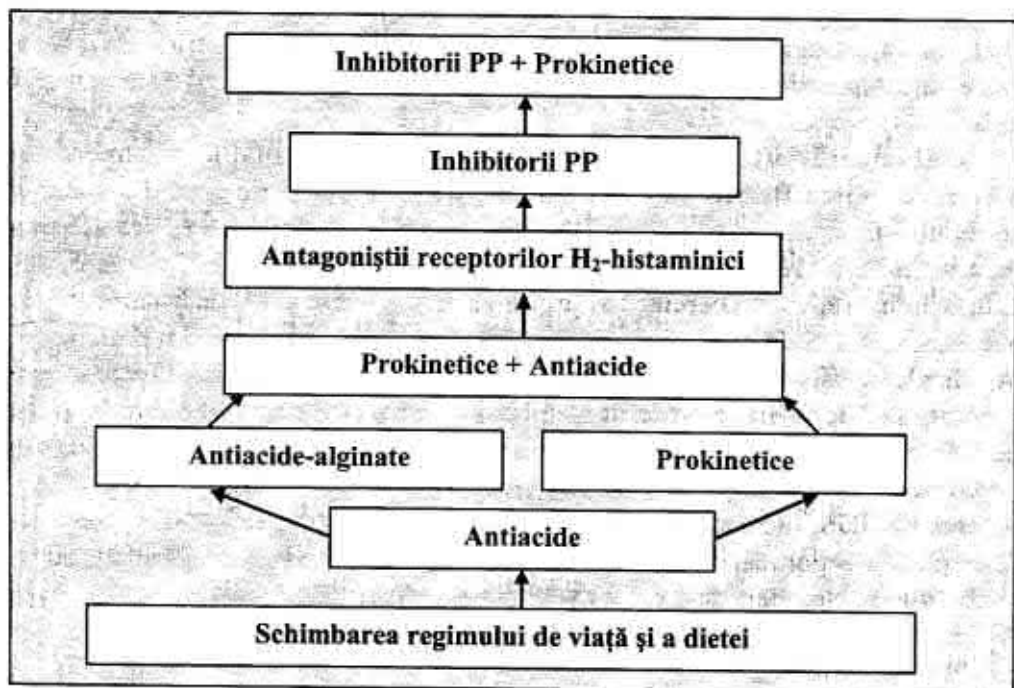


Fig. 6. Tratamentul în trepte. Treapta în sus (step-up) – în BRGE endoscopic negativă sau esofagita gr. A

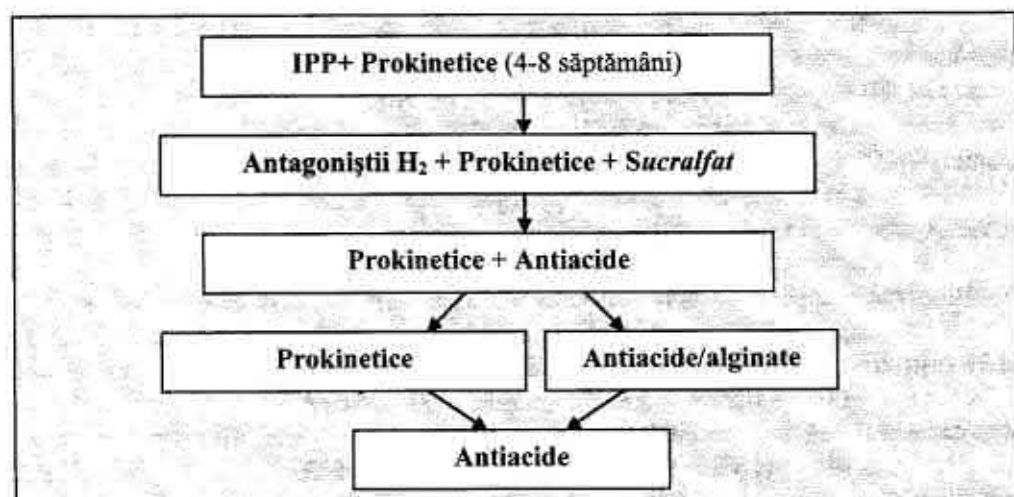


Fig. 7. Tratamentul în trepte al BRGE, treapta în jos (step-down) – în esofagitele gr. B-D

În caz de esofagită de reflux gr. B-D (st. III-IV), este mai eficace tratamentul cu IPP (monoterapie) sau combinat cu prokineticele. De obicei tratamentul BRGE, indiferent de stadiu, se administrează pe termen de 3-8 săptămâni, până la remiterea simptomatologiei. De la dispariția simptomelor clinice doza de antagoniști H_2 sau de IPP se reduce, deseori se combină cu prokineticele. Evaluarea eficacității tratamentului se realizează în baza rezultatelor pH-metriei intraesofagiene și intragastrice monitorizate. Algoritmul investigațiilor și al tratamentului RGE este prezentat în *fig. 7*.

Tratamentul BRGE cu esofag Barrett. Particularitățile tratamentului BRGE cu esofag Barrett sunt determinate de prezența și de gradul displaziei epitelului mucoasei esofagiene. În cazul displaziei ușoare se aplică schema tratamentului în trepte, prezentată anterior, pe o durată de 8-12 săptămâni, utilizând preparatele antisecretoarei și prokinetice. La finele curei de tratament este necesară FEGDS de control. În lipsa displaziei, biopsia se repetă o dată pe an, la o displazie ușoară sau mediu exprimată – o dată la 6 luni, la displaziile severe – o dată la 3 luni. În cazurile de displazii severe, este necesară administrarea de IPP: *rabeprazol* (20 mg \times 2 ori/zi), sau *omeprazol* (20-40 mg \times 2 ori/zi) sau *pantoprazol* (40-80 mg \times 2 ori/zi), sau *lansoprazol* (30-60 mg \times 2 ori/zi) cu repetarea FEGDS. În scop de tratament se utilizează distrucția LASER, coagularea cu plasma argonică, electrocoagulare multipolară, termodistrugere, distrugere fotodinamică netermică, rezecția locală endoscopică a mucoasei esofagiene. Aplicarea acestor metode presupune continuarea tratamentului medicamentos cu IPP și prokinetice.

În cazurile de prezență a *H. pylori* la bolnavii cu BRGE, poate fi administrată orice schemă de eradicare a *H. pylori*.

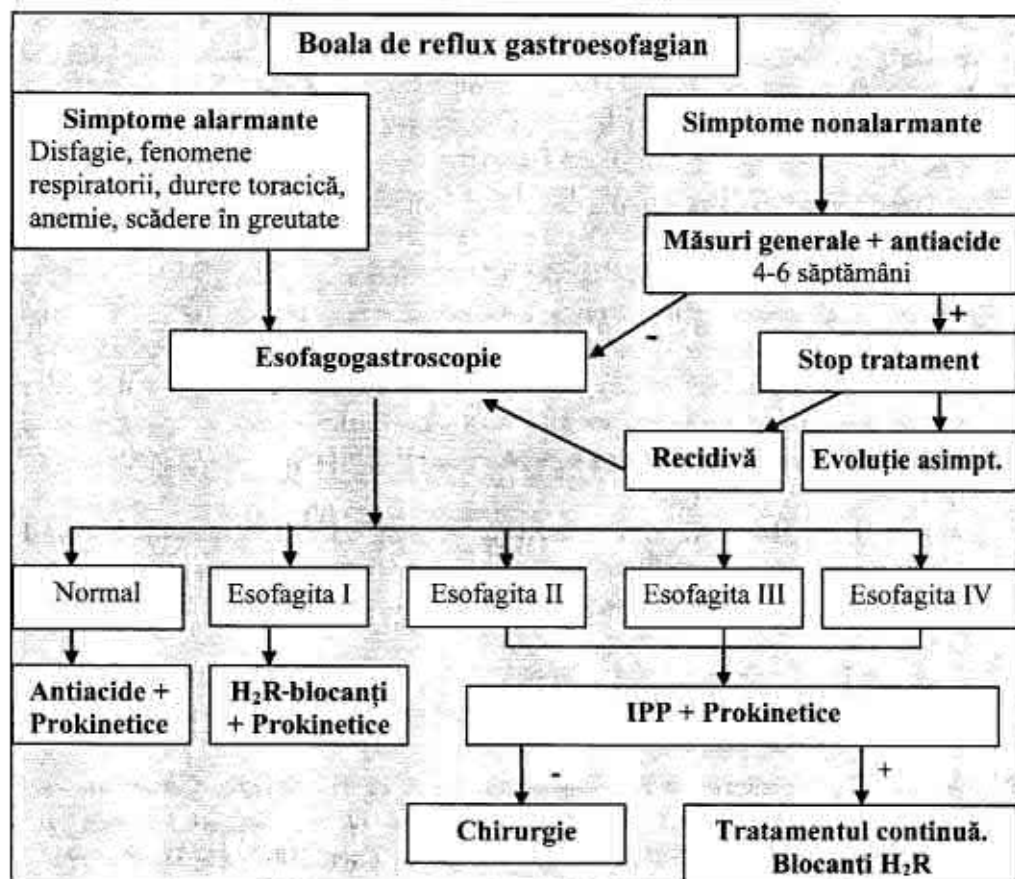


Fig. 7. Algoritmul investigațiilor și al tratamentului BRGE

PROFILAXIE. Profilaxia primară presupune promovarea în populație a modului de viață sănătos, evitarea fumatului, a consumului de alcool, a alimentației incorecte, a abuzului de medicamente cu acțiune lezantă asupra mucoasei esofagiene. **Profilaxia secundară** constă în reducerea frecvenței recidivelor, preîntâmpinarea progresării maladii și a apariției complicațiilor BRGE.

Bibliografie

1. Becker V., Bajbouj M., Waller K. et al., *Clinical Trial: Persistent Gastro-Oesophageal Reflux Symptoms Despite Standard Therapy With Proton Pump Inhibitors – A Follow-Up Study of Intraluminal-Impedance Guided Therapy* // Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26(10): 1355-1360
2. Bhatia V., Tandon R. K., *Stress and the gastrointestinal tract.* J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 332-9

3. Coron E., Hatlebakk J. G., Galmiche J. P., *Novel Developments in Non-erosive and Erosive Gastroesophageal Reflux Disease* // *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22(4):399-405
4. David A., Johnson D. A., Orr W. C., Crawley J. A. et al., *Effect of Esomeprazole on Nighttime Heartburn and Sleep Quality in Patients with GERD: A Randomized, Placebo-Controlled Trial* // *Am J Gastroenterol.* 2005;100(9):1914-1922
5. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A., Johansson S., *Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review.* *Gut* 2005; 54: 710-7.
6. Gardner J. D., *Santarus Clinical Research Group, Science for Organizations, Inc. Nocturnal gastric acidity and nocturnal esophageal acidity are lower with immediate-release omeprazole than with lansoprazole or esomeprazole in GERD patients treated with a proton pump inhibitor.* *Am J Gastroenterol.* 2007;102:S119. [#3] **Abstract**
7. Gulmez S. E., Holm A., Frederiksen H., Jensen T. G., Pedersen C., Hallas J., *Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study* // *Arch Intern Med.* 2007;167:950-955.
8. Jacobson B. C., Somers S. C., Fuchs C. S., Kelly C. P., Camargo C. A. Jr., *Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women.* *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-8.
9. Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M-A et al., *Severe, Gastro-oesophageal Reflux Symptoms in Relation to Anxiety, Depression and Coping in a Population-Based Study* // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(5):683-691
10. Keohane J., Quigley E., *Functional Dyspepsia and Nonerosive Reflux Disease: Clinical Interactions and Their Implications* // *Medscape General Medicine.* 2007; 9(3):31
11. Koya D. L., Vela Aquino M. A., Castell D. O. et al., *Cost-effectiveness of MII-pH testing in persistent reflux-related cough despite acid suppressive therapy.* *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:S154. [#101]
12. Mainie I. et al., *Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicenter study using ambulatory impedance-pH monitoring.* *Gut,* 2006; 55: 1398-1402
13. Malfertheiner P., Lind T., Willich S., et al. *Prognostic influence of Barrett's oesophagus and Helicobacter pylori infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study.* *Gut* 2005; 54:746-751
14. McQuaid K. R., Laine L., *Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:553-563
15. Nocon M., Labenz J., Jaspersen D. et al., *Association of Body Mass Index With Heartburn, Regurgitation and Esophagitis: Results of the Progression*

- of Gastroesophageal Reflux Disease Study // J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(11):1728-1731
16. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al. *Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population - the Kalixanda study.* *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1725-33.
 17. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al. *High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report.* *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:275-285
 18. Ruigomez A., Garcia Rodriguez L. A., Wallander M. A. et al. *Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice.* *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:751-760
 19. Vaezi M. F., *Atypical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease // Medscape General Medicine.* 2005; 7(4):25
 20. Zerbib F. et al. *Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy.* *Am J Gastroenterol*, 2006; 101: 1956–1963.

BOLILE STOMACULUI ȘI DUODENULUI

DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ

Cuvântul „dispepsie” în traducere înseamnă dereglarea digestiei. Sindroamele dispeptice pot fi organice și funcționale.

Dispepsia funcțională (DF) este o componentă principală a sindroamelor dispeptice. Ea desemnează acele sindroame dispeptice la care nu se evidențiază cauze organice sau biochimice, prin examinare clinică și explorări de laborator.

DF presupune o prezență a simptomelor de mai multe luni, care să poată garanta lipsa unei etiologii organice sau biochimice. Alți termeni, mai puțin răspândiți pentru aceste condiții patologice, sunt cei de dispepsie idiopatică sau esențială.

DF, similar altor tulburări funcționale ale tractului gastrointestinal, pentru prima dată a fost definită prin Consensus internațional de către Comitetul de la Roma în 1992 (criteriile Roma I). Ulterior definiția și criteriile au fost revizuite în 1999 (criteriile Roma II) și recent, în 2006 (criteriile Roma III). Criteriile Roma III reprezintă rodul muncii de câțiva ani a unui grup de experți, care au avut ca scop corespunderea maximală a criteriilor progresului științific, noilor date de fiziologie și farmacologie.

Conform criteriilor Roma II, 1999, sindromul dispepsiei era definit ca senzație de durere sau disconfort (greutate, senzație de plenitudine, saturație precoce), localizate în epigastriu (regiunea subxifoidiană), mai aproape de linia mediană, care sunt prezente mai mult de 12 săptămâni pe parcursul ultimelor 12 luni. DF cuprindea 3 variante clinice: a) DF tip dismotilitate; b) DF ulcer-like; c) DF varianta nespecifică. Criterii de excludere erau considerate: prezența semnelor pentru sindromul de intestin iritabil (SII) și pentru boala de reflux gastroesofagian (BRGE).

Criteriile Roma III, de asemenea, plasează DF în categoria tulburărilor funcționale gastroduodenale (*tab. 1*), însă aceasta suportă unele modificări conceptuale. Din motivele eterogenității simptomelor, Comitetul gastroduodenal a recomandat substituirea noțiunii DF cu un termen integrativ – „Complexul simptomelor dispeptice”, care se clasifică în două condiții care se pot intersecta: a) Distres sindromul postprandial (DSP) și b) Sindromul durerii epigastrice (SDE). Acum DF este definită ca **prezența simptomelor cu origine în regiunea gastroduodenală în absența bolilor organice, sistemice sau metabolice, capabile să explice aceste simptome**. S-a produs și schimbarea criteriului cronologic. Limitele de timp acum au loc în 6 luni până la prezentarea clinică și simptomele trebuie să fie valabile (trebuie să dureze) cel puțin 3 luni. O altă modificare este recunoașterea posibilității de suprapunere cu simptomele SII și BRGE.

Tabelul 1

**CLASIFICAREA TULBURĂRILOR FUNCȚIONALE
GASTRODUODENALE (ROMA III)**

B	Tulburări funcționale gastroduodenale	
	B1	Dispepsia funcțională
		B1a. Distres sindrom postprandial (DSP)
		B1b. Sindromul durerii epigastric (SDE)
	B2	Tulburări de eructație
		B2a. Aerofagia
		B2b. Aerofagia excesivă nespecificată
	B3	Tulburările de nausee (greață) și vomă
		B3a. Nauseea cronică ideopatică
		B3b. Voma funcțională
		B3c. Sindromul de vomă ciclică
B4	Sindromul de ruminație la adult	

EPIDEMIOLOGIE. Aproximativ 20-30% din populație anual acuză simptome dispeptice cronice sau recurente. Aceste date, însă, reprezintă dispepsia neinvestigată și deseori include și pirozisu. Dar numai la un număr mic de subiecți dispeptici investigați se depistează cauze organice ale simptomelor, deci majoritatea dintre ei se referă către DF. Studiile prospective asupra subiecților cu simptome dispeptice, incidența simptomelor este de aproximativ 1% anual. Prevalența este de până la 25% pe an. Dispepsia funcțională este mai frecventă la adultul tânăr, dar se regăsește și la vârstnici.

Se consideră că circa 20-90% din populație prezintă acuze dispeptice. Statisticile variază în funcție de populația-țintă, de metodologie și de modul de definire a dispepsiei. Majoritatea pacienților cu simptome dispeptice inexplicabile continuă a fi simptomatici perioade lungi, în pofida perioadelor de remisiune. Aproximativ 1/2 dintre subiecți sunt investigați pentru simptome dispeptice într-o anumită perioadă a vieții sale. Severitatea durerii și anxietatea (inclusiv frica de o boală serioasă) apar ca factori asociați comportamentului consultativ.

Costul socio-economic este mare în țările dezvoltate, din cauza investigațiilor solicitate, a concediilor de boală și a consumului de medicamente.

ETIOPATOGENIE. Prin definiție, dispepsiile funcționale (DF) sunt condiții patologice lipsite de modificări structurale.

Se cunoaște puțin despre influența *consumului de nutrienți* în etiologia DF. Nici unul dintre factorii: fumat, consum de alcool, AINS nu au fost demonstrați a fi factori de risc pentru DF. Însă pacienții cu DF au mai mare probabilitate de dezvoltare a simptomelor când au administrat AINS.

Patogeneza DF este determinată de tulburările de motilitate gastrointestinală, hipersensibilitatea viscerală și particularități psihologice (modelul biopsihosocial).

Motilitatea este o funcție importantă a tubului digestiv (fig. 1). Ea intervine în asigurarea proceselor de digestie, propulsie și de absorbție. Motilitatea gastrică este asigurată de musculatura stomacului și de sistemele reglatoare neuroumorale. Ea presupune trei aspecte fiziologice: relaxarea adaptivă, activitatea contractilă și evacuarea (golirea) gastrică. Golirea gastrică se produce diferit pentru solide și pentru lichide, iar prânzurile semilichide se evacuează într-o manieră intermediară. Evacuarea conținutului gastric solid nedigerabil se reglează printr-un mecanism electromecanic cu rol de expulzie: complexul motor migrator (CMM).

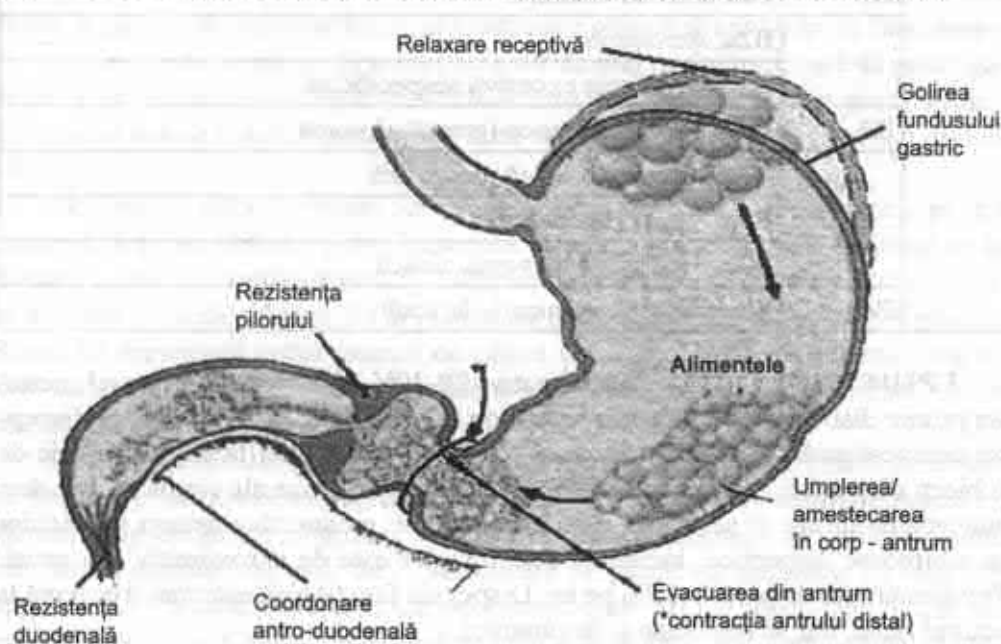


Fig. 1. Motilitatea normală a stomacului după ingestia alimentelor

Coordonarea antro-piloro-duodenală este realizată prin numărul contracțiilor antrale care coincid cu relaxarea sfincterului piloric și care se continuă cu unde peristaltice duodenale, asigurând astfel propulsia bolului alimentar.

În reglarea motilității gastrice participă factorii umorali și SNC. La factorii umorali care stimulează contracția musculaturii stomacului se referă: acetilcolina, gastrina, colecistokinina, substanța P, dynorfina, met-enkefalina, leu-enkefalina. La relaxarea gastrică contribuie: VIP, secretina, glucagonul, oxidul nitric. În general, se constată că singurul peptid care stimulează evacuarea gastrică este motilina. Ceilalți întârzie evacuarea gastrică fie prin reducerea forței de propulsie, datorită inhibării contracției musculare (VIP, NO), fie din cauza creșterii contractilității antrale (gastrina). Efectul motor se realizează prin intermediul ionului de Ca^{2+} .

Contribuția tulburărilor de motilitate pentru apariția simptomelor este incomplet stabilită. Modificarea (de obicei întârzierea) golirii gastrice pentru alimentația solidă este cea mai studiată tulburare de motilitate în DF. *Întârzierea golirii gastrice* poate fi comună pentru pacienții cu plenitudine, nausee și vomă. Acomodarea sau răspunsul la volum al stomacului după mâncare este redus la circa 40% dintre pacienții cu DF. Alte tulburări ale motilității TGI superior sunt: hipomotilitatea postprandială antrală, reducerea frecvenței complexului migrator motor interdigestiv, dereglarea răspunsului duodenal motor la infuzie (sau nutrienți) acidă și excesul contracțiilor fazice ale fundusului gastric după mâncare. Se atestă prezența *disritmiilor gastrice, în special în perioada postprandială* la pacienții cu DF.

Sensibilitatea viscerală este în prezent un mecanism unanim acceptat, responsabil de producerea durerii, a tulburărilor motorii și secretorii, mediate de sistemul nervos enteric. În cazul hipersensibilității viscerale, se produce o alterare a prelucrării stimulenților nocivi la nivelul căilor periferice și medulare. Există mai mulți mediatori ai durerii și ai senzațiilor nedureroase din tubul digestiv, la nivelul măduvei spinării. Aceștia sunt: N-metil-d-aspartatul, oxidul nitric, factorii neurotrofici, substanța P, glutamatul, serotonina. Alți mediatori, precum catecolaminele și agoniștii k-opioizi, neuropeptidele au efecte antalgice prin activarea căilor descendente nociceptive. Tulburările sensibilității viscerale (stomacul iritabil) corelează cu modificările motorii, deoarece pot perturba motilitatea normală. Relaxarea gastrică, indusă de distensia duodenală, este de asemenea alterată, ceea ce produce o senzație de sațietate prelungită.

Se cunosc care centre nervoase din creier sunt implicate în percepția senzațiilor provenite din stimulii gastrici (spre exemplu distensia gastrică) la persoanele sănătoase. Alterarea sensibilității intestinale a fost observată în răspunsul la distensia cu balon sau în răspunsul la infuzie duodenală cu acizi ori lipide. O parte dintre pacienții dispeptici manifestă o creștere spontană a expunerii duodenale acide, care se asociază cu creșterea intensității simptomelor.

Rolul hipersecreției acide în patogenia dezvoltării tulburărilor dispeptice a fost considerat mulți ani ca primordial. La bolnavii cu dispepsie funcțională este sporită sensibilitatea mucoasei gastrice față de acidul clorhidric. **Secreția acidă bazală este în limitele normei la pacienții cu DF**, dar simptomele condiționate de secreția acidă (probabil prin hipersensibilitatea gastrică sau duodenală) pot să apară la un anumit subgrup de pacienți.

Rolul HP este controversat și se sugerează un beneficiu scăzut pentru eradicarea HP la pacienții infectați. Pentru indivizii HP pozitivi nu au fost raportate tulburări motorii sau sensorii concludente ale TGI superior.

Simptomele dispepticilor funcționali, infectați cu *Helicobacter pylori*, nu diferă față de simptomele celor neinfecțați. Nu există o prevalență mai mare a infecției cu HP la pacienții dispeptici funcționali, în comparație cu populația generală asimptomatică. De asemenea, nu este demonstrată corelația intensității

simptomelor și a infecției din mucoasa gastrică. Totuși, se poate considera că în dispepsia de tip ulceros, infecția masivă și o gastrită antrală activă pot influența negativ simptomatologia. HP ar putea determina apariția simptomelor dispeptice funcționale prin mai multe verigi patogenetice. Acestea sunt: influențarea motilității gastroduodenale, a percepției viscerale și a secreției de acid clorhidric.

Factorii psiho-comportamentali afectează direct tubul digestiv, dar și indirect, prin stilul de viață, inclusiv nutriția, prin consumul de substanțe toxice etc. Există trăsături de personalitate tipice dispepticului funcțional: depresie, ipohondrie, isterie, egocentrism. Apariția DF este condiționată de anumiți factori psihologici, există și comorbidități cu tulburările psihiatrice, în special cu tulburările de anxietate.

Acești factori psihopatologici determină comportamentul maladiv, joacă rolul-cheie în patofiziologia apariției complexului de simptome dispeptice. Pe de altă parte, anumite trăsături psihologice reflectă o predispoziție comună pentru tulburările funcționale. Modificările unor caracteristici psihosociale s-au dovedit a fi asociate cu durerea epigastrică și cu hipersensibilitatea la distensia gastrică în DF.

TABLOU CLINIC. Comitetul gastroduodenal al Consensului Roma III propune următoarele simptome de origine gastroduodenală, ca fiind caracteristice pentru DF: durerea epigastrică, senzația de arsură epigastrică, plenitudinea postprandială și sașietatea precoce (*tab. 2*).

Nu există un simptom comun pentru toți pacienții cu DF, dar există o variație considerabilă a patternului de simptome între pacienți.

Tabelul 2

SIMPTOMELE DISPEPTICE ȘI DEFINIȚIA LOR

Simptomul	Definiția
Durere epigastrică*	Senzație subiectivă neplăcută, cu sediul în epigastru unii pacienți pot avea senzația de lezare a țesuturilor. Alte simptome pot fi extrem de deranjante, fără a fi interpretate de pacient ca durere.
Arsură epigastrică	Senzație subiectivă neplăcută de arsură în regiunea epigastrului.
Plenitudine postprandială	Senzație neplăcută de persistență a alimentelor în stomac.
Sașietate precoce	Senzația că stomacul se umple rapid în cursul ingestiei de alimente, disproporțional față de volumul ingerat, ceea ce duce la întreruperea alimentării.

* Termenul epigastric se referă la regiunea între ombilic și xifoidul sternului și este marcată de liniile medioclaviculare bilateral.

Prin noul Consens s-a propus subdivizarea DF în *două categorii*:

- *Distres sindromul postprandial* (DSP) – simptome induse de ingestie;
- *Sindromul durerii epigastrice* (SDE) – simptome neasociate cu ingestia.

Astfel, pacienții care prezintă unu sau mai multe simptome (plenitudine postprandială, sațietate precoce ori durere sau arsură epigastrică) sunt referiți către pacienții dispeptici (vezi criteriile diagnostice, *tabel 3*). Noțiunea generală de DF se propune pentru practica clinică, iar subcategoriile DSP și SDE vor fi utilizate în scopuri de cercetare.

În Criteriile Roma II simptomele DF includeau și disconfortul în abdomenul superior (senzație neplăcută neapreciabilă ca durere). Ulterior acesta a fost exclus, deoarece cuprinde un număr mare de simptome nedureroase, inclusiv plenitudinea epigastrică, sațietatea precoce, balonarea (meteorismul) sau nauseea.

Senzația de *arsură epigastrică* nu trebuie confundată cu *arsura retrosternală* (pirozisul). În trecut pirozisul era considerat un simptom al dispepsiei. Dar arsură retrosternală nu e un simptom de proveniență gastroduodenală și s-a evidențiat o specificitate moderată a ei pentru boala de reflux gastroesofagian (BRGE). Similar, *durerea retrosternală noncardiacă*, fiind sugestivă pentru patologia esofagului, a fost exclusă din definiția DF.

Semne de alarmă. Există simptome și semne care sugerează, de la bun început, existența unei leziuni organice. Acestea sunt: inapetența, pierderea în greutate, paloarea, durerile nocturne, hemoragia digestivă, febra, disfagia, odinofagia, vărsăturile persistente, durerea constantă sau severă, ori iradiată în spate, antecedente de cancer în familie, formațiune de volum în abdomen, icterul, ascita, hepatomegalia, splenomegalia. Probele de laborator: anemie, VSH crescut. Acestea sunt semne de alarmă și exclud patologia funcțională digestivă. Lipsa lor, starea generală satisfăcătoare, probele de laborator normale, labilitatea psiho-emoțională sunt argumente în favoarea patologiei funcționale.

DIAGNOSTICUL DF și al subcategoriilor sale (DSP și SDE) se stabilește în baza criteriilor redată în tabelul 3.

În baza datelor epidemiologice este important de a distinge subiecții cu simptome dispeptice care nu au fost investigați, separat de pacienții cu diagnosticul stabilit după investigații (cu sau fără identificarea modificărilor cauzale). **Managementul pacientului neinvestigat cu simptome dispeptice nu trebuie să fie confundat cu cel al pacientului cu dispepsie, care a fost investigat.**

Tabelul 3

CRITERIILE DIAGNOSTICE PENTRU DF ȘI SUBCATEGORIILE EI

B1. Criteriile diagnostice pentru DF: <i>Criteriile sunt valabile pentru ultimele 3 luni de simptome prezente, cu debut cel puțin de 6 luni anterioare diagnosticului.</i>	
1. Unul sau mai multe din: a. Plenitudine epigastrică deranjantă b. Sașietate precoce c. Durere epigastrică d. Arsură epigastrică	2. Lipsa evidenței maladiilor organice (inclusiv endoscopia superioară), care ar explica simptomele.
B1a. Criterii diagnostice pentru distres sindromul postprandial (DSP) <i>Criteriile sunt valabile pentru ultimele 3 luni de simptome prezente, cu debut cel puțin de 6 luni anterioare diagnosticului.</i>	
Trebuie să includă unul sau mai multe dintre: 1. Plenitudine postprandială deranjantă, apărută după o masă ordinară, cel puțin câteva ori pe săptămână 2. Sașietate precoce, care previne terminarea mesei obișnuite, cel puțin câteva ori pe săptămână	Criterii suportive: 1. Balonare epigastrică sau nauseea postprandială pot fi prezente 2. Sindromul durerii epigastrice (SDE) poate coexista
B1b. Criteriile diagnostice pentru sindromul durerii epigastrice (SDE) <i>Criteriile sunt valabile pentru ultimele 3 luni de simptome prezente, cu debut cel puțin de 6 luni anterioare diagnosticului.</i>	
Trebuie să includă toate: 1. Durere sau arsură localizată în epigastru cu severitate cel puțin moderată de cel puțin o dată pe săptămână 2. Durerea este intermitentă 3. Nu este generalizată sau localizată în altă regiune a abdomenului sau toracelui 4. Nu se remediază după defecație sau eliminare de gaze 5. Nu îndeplinește criteriile pentru TF biliare și de sfincter Oddi	Criterii suportive: 1. Durerea poate avea calitatea de arsură, dar fără componentul retrosternal 2. Durerea, de obicei, este indusă sau remediată de ingestia alimentelor, dar poate fi prezentă și în caz de foame 3. Distres sindromul postprandial (DSP) poate coexista

De pe poziții etiologice, pacienții cu simptome dispeptice pot fi subdivizați în 2 categorii.

1. Pentru care au fost identificate cauze organice sau metabolice ale simptomelor și, dacă boala se ameliorează sau se elimină – simptomele de asemenea se ameliorează sau se rezolvă (ex. ulcer peptic, BRGE cu sau fără esofagită, uz de medicamente).

2. Atunci când nu s-au identificat explicații pentru simptome. La unii dintre acești pacienți pot fi prezente modificări identificabile de ordin patofiziologic sau microbiologic (ex. gastrita HP pozitivă), dar acestea nu sunt suficiente pentru explicarea existenței simptomelor. Alții pot avea tulburări de motilitate sau de sensibilitate (alterarea evacuării gastrice, dizacomodare fundică, hipersensibilitate gastroduodenală) de o semnificație incertă.

Se propun următoarele 6 trepte de management pentru pacientul neinvestigat cu simptome dispeptice:

1. Culegerea datelor clinice despre apariția simptomelor, cel mai probabil, în TGI superior.
2. Excluderea simptomelor de alarmă (pierdere ponderală inexplicabilă, vomă recurentă, disfagie progresivă, hemoragii GI), iar prezența lor va conduce spre investigații prompte de excludere a maladiilor serioase.
3. Excluderea administrării de aspirină și AINS.
4. În prezența simptomelor de reflux tipice, stabilirea diagnosticului provizoriu de BRGE. Inițial se prescriu empiric IPP pacienților care prezintă, de asemenea, și pirozis, dar trebuie a lua în considerare și faptul că aceste remedii pot fi mai puțin eficiente în DF fără pirozis. Dacă SDE sau DSP persistă în pofida tratamentului adecvat cu PPI, BRGE este puțin probabilă.
5. Efectuarea testelor noninvazive pentru *H. pylori*, cu eradicare ulterioară (strategia „testează și tratează” s-a demonstrat a avea cost-eficiență înaltă și duce la reducerea numărului endoscoپیilor). Această strategie este indicată pacienților fără simptome de alarmă. Este recomandată pentru tratamentul de bază în boala ulceroasă și prevenția bolilor gastroduodenale viitoare, deși mulți pacienți infectați cu DF nu vor avea beneficiu simptomatic. Pentru cei care nu au avut succese terapeutice după eradicarea HP, ca următoare treaptă li se propune tratament cu IPP. Cele mai bune rezultate ale acestei strategii sunt în locurile cu prevalență înaltă a HP.
6. Endoscopia promptă este recomandată pacienților cu simptome de alarmă sau pacienților cu vârsta peste 45-55 ani. Pentru acest grup de pacienți endoscopia la prima treaptă are o mai mare cost-eficiență decât testarea HP.

Examenul clinic în sindromul dispeptic funcțional nu relevă, în general, modificări obiective. Rareori se atestă sensibilitate la palparea profundă în regiunea epigastrică sau punctul duodenal.

Programul de investigații include *metode nespecifice* de diagnostic (grupul I): analiza generală a sângelui (eritrocite, leucocite, formula leucocitară, VSH); analiza generală a urinei; analiza maselor fecale (coprograma); probe biochimice ale sângelui (K, Ca, Na, Cl, glucoză, proteină totală, fracții proteice, bilirubină, uree, creatinină, ALT, AST, fosfatază alcalină, gama GTP); ECG; USG abdominală. Aceste metode se utilizează atât pentru a exclude patologia organică digestivă, cât și pe cea extradigestivă.

Există și investigații (grupul II) care permit *evaluarea stării stomacului* din aspect endoscopic, morfologic și funcțional: gastroscopia; evacuarea din antrum; evacuarea din stomac; fluxul transpiloric; volumul stomacului prin ecografie tridimensională; scintigrafia; electrogastrografia; examinarea secreției acide; barostatul; manometria gastroduodenală; examenul radiologic; permeabilitatea gastroduodenală; explorarea infecției cu *Helicobacter pylori*.

Performanțele endoscopiei superioare pe parcursul perioadei simptomatice a tratamentului antisecretor sunt esențiale pentru a identifica DF prin excluderea altor maladii structurale importante. Se recomandă ca biopsiile prelevate prin endoscopie să fie examinate pentru HP și, în vederea asocierii HP cu ulcerul peptic și dispepsia, eradicarea se recomandă în toate cazurile pozitive. Examele baritate sunt mai puțin sensibile și specifice decât endoscopia superioară și, de aceea, nu sunt recomandate pentru toate cazurile. USG nu este recomandată în calitate de test de rutină, deoarece nu va ajuta mult în absența simptomelor sau modificărilor biochimice sugestive pentru maladiile tractului biliar sau pancreatic. Tranzitul baritat pe intestinul subțire poate fi util în caz de suspecție la obstrucția mecanică.

Tabelul 4

CAUZELE DISPEPSIEI ORGANICE

Boli ale tubului digestiv	Ulcer peptic, boala de reflux gastroesofagian, cancer gastric, sindromul intestinului iritabil, gastropareza
Alte boli digestive	Ischemia intestinală cronică, parazitoze (<i>Giardia lamblia</i> , <i>Strongiloides stercoralis</i>), malabsorbția carbohidraților (lactoză, fructoză), volvulus gastric cronic, enteropatia glutenică, boala Crohn, amiloidoza stomacului și a intestinului subțire, boala Menetrier, gastroenterita eozinofilică, sarcoidoza, gastrita virală și fungică, tuberculoza și sifilisul gastric
Boli hepatobiliare și pancreatice	Litiază biliară, disfuncția sfincterului Oddi, ciroza, pancreatita cronică, cancerul pancreatic
Neoplasmul intraabdominal	Tumori ovariene, de prostată, limfomul malign
Boli extradigestive	Insuficiența cardiacă, cardiopatia ischemică dureroasă, diabetul zaharat, boli tiroidiene (hipo- și hipertiroidie), boli paratiroidiene, boli de colagen, vasculite, sarcina, insuficiența renală (acută, cronică)
Dispepsia prin intoleranță alimentară	Alcool, cafea, băuturi cu pH scăzut, condimente, lapte și alți carbohidrați în malabsorbție (sorbitol, fructoză)
Dispepsia prin intoleranță medicamentelor	Aspirină și alte AINS, antibiotice, teofilină, digoxină, corticosteroizi, fier, clorură de potasiu, niacină, narcotice, kinidina, colchicina, estrogeni, levodopa, manitol (malabsorbția carbohidraților)

Cercetarea evacuării gastrice, de asemenea, nu este indicată ca examen clinic de rutină, deoarece mai puțin de 25% dintre pacienții cu DF au întârzierea golirii gastrice. Corelații inconsistente au fost relevate între simptomele și tulburările funcției gastrice la barostatul gastric sau electrogastrografie. Barostatul și electrogastrografia nu se recomandă ca teste de rutină, dar pot fi efectuate în scopuri de cercetare a funcției gastrice.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Deseori simptomele dispeptice se înregistrează în cadrul altor patologii ale tractului gastrointestinal sau ale altor sisteme. În primul rând, este necesar de exclus dispepsia organică. Bolile organice însoțite frecvent de simptome dispeptice sunt prezentate în tabelul 4.

TRATAMENT. Evaluarea farmacoterapiei în DF este confundată prin *rata înaltă a răspunsului la placebo* (20-60%). *Explicarea și convingerea reprezintă prima treaptă a managementului* și poate fi suficientă pentru mulți pacienți. *Stoparea fumatului* și abținerea totală de la consumul de cafea, alcool sau AINS este, de obicei, recomandată, dar nu există evidențe convingătoare referitor la eficiența acestor măsuri. Deși s-ar părea plauzibilă recomandarea de a lua câteva mese cu *conținut redus de lipide* pe zi, această ipoteză încă nu a fost formal investigată.

Sunt utile plimbările în aer liber înainte de somn (1-1,5 ore, până la 2 km). Înotul și alte exerciții fizice cu efort moderat sunt favorabile pentru ameliorarea motilității tractului gastrointestinal. Înlăturarea factorilor psihologici stresanți este foarte importantă, precum și crearea climatului psihologic favorabil în familie, ameliorarea relațiilor la serviciu, întocmirea regimului rațional de muncă și odihnă.

Tratamentul medicamentos este individual și depinde de varianta clinică a dispepsiei funcționale.

Supresia acidă este inofensivă și rămâne farmacoterapia de primă linie în absența infecției HP; tratamentul adecvat este necesar și poate fi amplificat la ineficiența măsurilor inițiale. Pacienții cu DF deseori administrează antiacide, deși nu există dovezi ale eficacității lor. Există beneficii ale antagoniștilor H₂-receptorilor și inhibitorilor pompei protonice (IPP) în DF față de placebo. În plus, durerea epigastrică, dar nu simptomele condiționate de alimentație, par să răspundă la IPP. Nu există dovezi că dozele înalte de IPP au mai multe beneficii față de dozele standard, însă trialurile empirice ale dozelor înalte IPP în practică pot fi considerate utile pentru cazurile dificile.

Ranitidina nu interferează cu citocromul P-450, așa încât poate fi administrată fără teamă de interferență cu alte medicamente. Are potență mai mare decât cimetidina, se administrează în doze de 150-300 mg/zi.

Famotidina (quamatel) are potență și mai mare, încât doza zilnică poate varia de la 20 până la 40 mg. Nizatidina se administrează în doze de 150 mg de 2 ori pe zi sau 300 mg seara.

Terapia modernă antisecretorie se efectuează în prezent cu *inhibitorii pompei protonice*.

Omeprazolul se administrează oral în doză de 10-20 mg/zi, în dispepsia funcțională nefiind nevoie de doze mai mari. Are efecte secundare minore: greață, constipație. Durata terapiei este de una-trei săptămâni. Nu se recomandă prelungirea empirică a tratamentului în cazul rezistenței simptomelor la terapie, fără a se efectua gastroscopie.

Alți inhibitori de pompă de protoni sunt *lansoprazolul* (*aprazol, zollipak, lansoprol*) și *pantoprazolul* (*pulset*). Ambii nu influențează metabolizarea altor medicamente. Dozele uzuale sunt de 10-20 mg/zi.

IPP de ultimă oră este *rabeprazolul* (*pariet*), 20 mg/zi. Se caracterizează prin apariția rapidă a efectului antisecretor cu abolirea simptomelor clinice chiar din prima zi.

Printre preparatele auxiliare utilizate în tratamentul dispepsiei funcționale se numără *antiacidele*. Ele posedă și o acțiune citoprotectoare slabă. Eficacitatea medicamentelor depinde de capacitatea lor de a neutraliza aciditatea gastrică (sau esofagiană).

Hidroxidul de aluminiu are acțiune antiacidă nesistemică (nu produce alcalinizarea mediului intern), dar și antipeptică, deoarece inactivează pepsina la pH crescut. Acționează mai lent și cu potență moderată. Se folosește ca gel lichid și uscat, de obicei în sistem „on demand”, adică la apariția simptomelor (durere, pirozis). Se administrează în doza de 0,5-1 g (10-30 ml gel).

Hidroxidul de magneziu posedă acțiune intensă și de durată scurtă, nesistemică. Produce diaree ca efect secundar frecvent. Se administrează în doza de 10-15 ml sau 500 mg pulbere.

Trisilicatul de magneziu are efect lent și durabil. Se administrează în doza de 1-2 g, poate favoriza litiaza renală.

Câte antiacidele de ultimă generație, cel mai frecvent utilizate, se referă: *fosfolugel, maalox, gelusil-lac, gasterin-gel* etc.

Medicamentele prokinetice sunt capabile să accelereze tranzitul conținutului din tractul gastrointestinal. Vorbind despre medicația prokinetică, unii autori caracterizează aceste preparate ca medicamente ce stimulează motilitatea TGI, alții le atribuie funcția de normalizare (optimizare) a acesteia. Prokineticele au următoarele efecte: sporesc tonusul SEI, capacitatea lui de contracție; măresc peristaltismul esofagului; normalizează corelația între fazele migrante ale componentului motor; favorizează funcția de golire a stomacului; majorează coordonarea antroduodenală; reduc refluxul duodenogastric; înlătură senzația de greață; posedă acțiune antivomitivă; ameliorează peristaltismul intestinal productiv cu reducerea meteorismului și normalizarea scaunului; sporesc contracțiile vezicii biliare.

Prokineticele, ca *metoclopramid* și *domperidon*, sunt eficace în DF, în comparație cu placebo. Antibioticele macrolide (eritromicina) acționează asupra receptorilor motilini și sporesc evacuarea gastrică la pacienții cu gastropareză diabetică sau idiopatică, însă efectele adverse și tahifilaxia limitează utilitatea lor clinică. Unele strategii în DF, inclusiv preparate prokinetice noi, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și analgezicele viscerale sunt în proces de investigare.

Metoclopramidul (cerucal, pylomid) este primul prokinetic de largă utilizare. Se administrează în doza de 10 mg de 4 ori pe zi sau 10-20 mg de 3 ori/zi, în funcție de necesitate. Se poate administra și parenteral i/m sau în perfuzie. Administrarea de durată a acestui „cal de lucru al prokineticelor” astăzi nu este binevenită, deoarece el are capacitatea de a penetra bariera hemato-encefalică, blocând receptorii centrali și periferici dopaminici și serotoninici și provocând efecte secundare: somnolență, fatigabilitate, agitații, dereglări extrapiramidale (mai ales la pacienții în vârstă). Metoclopramidul poate crește nivelul de prolactină, producând galactoree.

Domperidon (motilium) este un derivat de benzimidazol, care antagonizează specific efectele dopaminei asupra tubului digestiv. Nu străbate bariera hemato-encefalică și acționează doar la nivel periferic. Accelerează tranzitul gastric și crește coordonarea antropilorică. Are și o puternică acțiune antiemetică prin efect direct asupra triggerului vomiei. Se administrează în doza de 10 mg 3-4 ori/zi. Motilium este lipsit de efectele secundare ale metoclopramidei și, în prezent, este preparatul de elecție în tratamentul dispepsiei funcționale de tip dismotilitate. Efectele secundare se dezvoltă rar (0,5-1,8%), cele mai frecvente fiind cefaleea, fatigabilitatea, pe când tulburările extrapiramidale, specifice pentru metoclopramid, sunt extrem de rare (0,05%).

Se studiază rolul următoarelor preparate: *macrolidele (eritromicina)*, *antagoniștii și agoniștii serotoninergici*; *antagoniștii (debridat) și agoniștii (naloxon) opiacei*; *antagoniștii colecistokininici (loxiglumidul)*, *antagoniștii de calciu specifici (dicetel)*. A fost propus și *octreotidul* (derivat de somatostatina) etc.

Valoarea *antidepresivelor* în DF nu este stabilită. Amitriptilina în doze mici ameliorează simptomele, dar nu hipersensibilitatea viscerală sau somnul. Preparatele antidepresive eficiente și cu simptome adverse minime sunt cele din grupul inhibitorilor selectivi ai recaptării postsinaptice a serotonininei – *paroxetină (rexe-tin)*; inhibitorii recaptării serotonininei și noradrenalinei – *venlafaxină (venlaxor)*.

Date promițătoare se sugerează referitor la psihoterapie sau hipnoterapie.

Psihoterapia. Tratamentul psihoterapeutic modern este psihoterapia cognitiv-comportamentală. Principiul constă în aflarea convingerilor despre simptome ale pacienților și restructurarea lor. Psihoterapia este recomandată, dar în asociere cu tratamentul farmacologic. În acest context ea devine un adjuvant terapeutic important. Susținem că psihoterapia nu se poate efectua fără un diagnostic medical corect.

Pentru unii dintre pacienți cu dispepsie funcțională poate fi eficient tratamentul de *eradicare a infecției cu Helicobacter pylori* (vezi cap. „Ulcerul gastric și duodenal”). Tratamentul cu triplă sau cvadruplă terapie de eradicare are indicații absolute doar în cazurile unde semnele clinice ale dispepsiei funcționale se completează cu rezultatele morfologice care dovedesc infecția cu HP (după „Maastricht-3, 2005 Consensus”).

În tratamentul simptomatic al dispepsiilor funcționale mai pot fi utilizate și *antispasticele: anticolinergicele (scobutil, pirenzepina)*, sau *musculotropel directe (papaverina, drotaverina)*.

Terapia alternativă. Printre mijloacele terapeutice convenționale, acceptate ca metode de tratament alternativ, pot fi menționate acupunctura, homeopatia, fitoterapia etc.

PROGNOSTIC. Prognosticul bolnavilor cu dispepsie funcțională este favorabil. Dispepsia funcțională persistă de fapt în timp, ceea ce poate conduce la cheltuieli importante prin investigații repetate, absente de la serviciu pe motiv de boală, polipragmazie terapeutică. Cunoașterea evoluției dispepsiilor este necesară pentru dezvoltarea strategiilor de sănătate publică.

Bibliografie

1. Castillo E. J., Camilleri M., Locke G. R. et al., *A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia*. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 985-996.
2. Drossman D. A., moderator., *AGA Clinical Symposium – Rome III: New Criteria for the Functional GI Disorders*. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California [Sp461-469].
3. Drossman D. A., *The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process*. Gastroenterology; 2006; 130: 1377-1390.
4. Dumitrascu D.L., Pascu O., *Dispepsia funcțională*., Ed. Dacia Cluj, 1999.
5. Ficher B., Vandenberghe J., Persoons P. et al., *Evidence-based subtypes in functional dyspepsia with confirmatory factor analysis: psychosocial and pathophysiological correlates*. Gastroenterology 2003; 124: 903-910.
6. Lin Chang., *From Rome to Los Angeles – The Rome III Criteria for the Functional GI Disorders*. Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California.
7. Moayyedi P., Delaney B. C., Vakil N. et al. *The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis*. Gastroenterology 2004; 127: 1329-1337.
8. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al., *Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia*. Cochrane upper gastrointestinal and pancreatic diseases group. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): Cd00 1960.
9. Tack J., Bisschops R., Sarnelli G., *Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia*. Gastroenterology 2004; 127: 1239-1255.
10. Tack J., Talley N. J., Camilleri M. et al. *Functional Gastroduodenal Disorders* // Gastroenterology, 2006; 130: 1466-1479.

GASTRITELE

Gastritele sunt afecțiunile gastrice acute sau cronice caracterizate prin leziuni inflamatorii induse de factori etiologici și patogenici multipli care pot fi din punct de vedere clinic asimptomatice sau însoțite de simptome clinice nespecifice.

Incidența și prevalența reală ale gastritelor nu sunt cunoscute. Majoritatea bolnavilor sunt asimptomatici. În țările industrial dezvoltate gastrita este rară la copii, în schimb, în cele în curs de dezvoltare prevalența este mult crescută. În țările occidentale, la adulți peste 60 de ani, prevalența gastritei este de 50-60%.

ETIOLOGIE. În etiopatogeneza gastritei sunt implicate două grupuri mari de factori: factorii de mediu (infecțios, alimentar, medicamentos, stresul etc.) și factorii individuali (factori genetici, cauzele autoimune, afecțiunile digestive și nondigestive).

Factorii de mediu. *Factorul infecțios* cuprinde bacterii, virusuri, fungi și paraziți. Cel mai des se întâlnește infecția *Helicobacter pylori* (HP). Gastritele fundice sunt mai rare și apar în condiții de imunodeficiențe.

Medicamentele, în special corticosteroizii și antiinflamatoriile nesteroidice, produc leziuni care se încadrează mai bine în categoria gastropatiilor. *Substanțele toxice* pot provoca unele forme ale gastritelor cronice (gastritele profesionale: în saturnism, hidrargirism).

Alcoolul este un agent gastritogen. *Fumatul* are acțiune proulcerogenă. *Factorii alimentari:* agresiunile termice (rece, fierbinte), condimente, grăsimile prăjite, cafeaua, ceaiul oriental, alimentele hiperosmotice, cele dure, acide, afumate, greu digerabile (cu timp de evacuare gastrică prelungit) au un efect patogen asupra mucoasei gastrice.

Stresul psihic induce modificările motorii și secretorii. Spaima și epuizarea deprimă motricitatea, produc paloarea mucoasei. Agresivitatea, furia, iritarea se asociază cu hipersecreția acidă, cu hipercontractilitatea mucoasei. Se reduce fluxul sangvin în mucoasă, ceea ce facilitează acțiunea agenților nocivi.

Factorii individuali. *Predispoziția ereditară* intervine în câteva tipuri de gastrită. *Etiologia autoimună* se întâlnește în anemia Biermer și în gastrita atrofică. *Gastritele specifice* au aspecte histologice tipice pentru afecțiuni ca boala Crohn sau gastrita eozinofilică.

La bărbați predomină gastrite induse de factori exogeni (fumatul, alcoolul, alimentația necorespunzătoare), iar la femei – refluxul duodenogastric. Infecția cu HP nu are tropism diferențiat pe sexe.

Gastritele se pot dezvolta la toate vârstele. S-a evidențiat însă creșterea progresivă a frecvenței cu vârsta, cu prag semnificativ de aglomerare după 50 ani.

PATOGENEZĂ. Dezvoltarea leziunilor inflamatorii difuze în mucoasa stomacului reflectă un dezechilibru între factorii de agresiune și mecanismele de protecție ale mucoasei gastrice și ale celei duodenale în sensul creșterii factorilor de agresiune și /sau al scăderii factorilor de apărare.

Factori de agresiune. Mucoasa gastroduodenală este supusă agresiunii unui număr mare de substanțe. Unele sunt de origine endogenă (normale sau patologice) și altele de origine exogenă (alimentare, medicamentoase sau accidentale) (tab. 1). Patogeneza gastritei are multe elemente comune cu cea a ulcerului, iar factorii de risc sunt în mare măsură identici.

Tabelul 1

FACTORI DE AGRESIUNE INTRAMURALĂ A MUCOASEI GASTRODUODENALE

Factori endogeni		Factori exogeni
Naturali	Patologici	
<ul style="list-style-type: none"> • HCl • pepsina activă • acizi biliari și săruri biliare • proteaze pancreatice • izolecitina (se formează din lecitina biliară sub acțiunea lipazei) 	<ul style="list-style-type: none"> • enzime și cataboliți bacterieni (Hp) • amoniac (provenit din uree) etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • soluții hiperosmolare • alcool • antiinflamatorii nonsteroidiene • corticosteroizi • condimente iritante (piper și al.) • detergenți, substanțe corozive

Factori de protecție. Mecanismele protectoare sunt numeroase și reflectă contribuția peretelui gastric în ansamblul său. Liniile de apărare ale mucoasei gastrice pot fi sistematizate astfel: *protecție preepitelială* (gelul de mucus, secreția de bicarbonat, stratul mucoid superficial), *protecția epitelială* (hidrofobicitatea membranelor lipoidice, compușii sulfhidrili, turnoverul celular, restituția celulară rapidă), *protecția subepitelială* (citoprotecția mediată de prostaglandine, debitul sangvin, homeostazia pH-ului intracelular, echilibrul acido-bazic, citoprotecția adaptativă, activitatea regenerării).

CLASIFICAREA GASTRITELOR se face după diferite criterii: clinice, patogenetice, etiologice și elemente semiotice endoscopice și histopatologice. La congresul al IX-lea Mondial de Gastroenterologie din anul 1990 a fost elaborată clasificarea Sydney, acceptată sub denumirea „Sistemul Sydney” (fig. 7).

Criterii clinico-evolutive. Tipurile de gastrită, individualizate pe baza acestor criterii, sunt următoarele: 1) *gastritele acute* – leziuni inflamatorii acute ale mucoasei gastrice care se autolimitează și se vindecă spontan sau evoluează într-un proces cronic; 2) *gastritele cronice* – stări patologice inflamatorii ale stomacului cu evoluție de lungă durată, caracterizate prin extinderea procesului inflamator din suprafață în profunzimea mucoasei, cu distrugerea epiteliului glandular

(gastrita atrofică) sau a unor componente ale peretelui gastric (atrofie gastrică); 3) *gastritele specifice* – forme speciale de gastrite în care leziunile histopatologice sunt specifice pentru un anumit tip de afecțiune generală, cu localizare secundară gastrică sau cu localizare primară gastrică (leziuni granulomatoase, infiltrat eozinofilic etc.).

Criterii endoscopice. Examinarea endoscopică a stomacului permite descrierea leziunilor și aprecierea extinderii lor pe suprafața stomacului. Formele endoscopice de gastrită se individualizează pe baza grupării leziunilor endoscopice ale mucoasei gastrice și sunt următoarele: 1) *gastrită eritematos-exsudativă*; 2) *gastrită maculo-erozivă*; 3) *gastrită papulo-erozivă*; 4) *gastrită atrofică*; 5) *gastrită hipertrofică*; 6) *gastrită hemoragică*; 7) *gastrită de reflux*.

Criteriile topografice. *Gastrita antrală* este localizată în antrul gastric anatomic. Acest tip de gastrită a fost numit *gastrita de tip B* (bacteriană). Infecția *H.pylori* reprezintă un factor etiologic principal în acest tip de gastrită.

Gastrita fundică sau oxintică ocupă corpul și fundul gastric și este considerată ca fiind *gastrita de tip A*, care este patognomonică pentru anemia Biermer și are mecanism autoimun de dezvoltare.

Gastrita multifocală este caracterizată prin leziuni de tip atrofic, localizate la început în limita dintre aria oxintică și cea antrală ale stomacului și se extinde prin arii de atrofie atât în sens distal (către pylor), cât și proximal (către cardia). Este descrisă sub numele de *gastrita de tip AB*. Crește în severitate cu vârsta pacientului. Este însoțită frecvent de ulcer gastric și de carcinom gastric. În gastrita AB factorii etiopatogenici sunt, în principal, factori de mediu.

Pangastrita sau gastrita totală survine atunci când leziunile inflamatorii ocupă întreaga mucoasă gastrică, fiind însă mai severe în antrum (fig. 1).

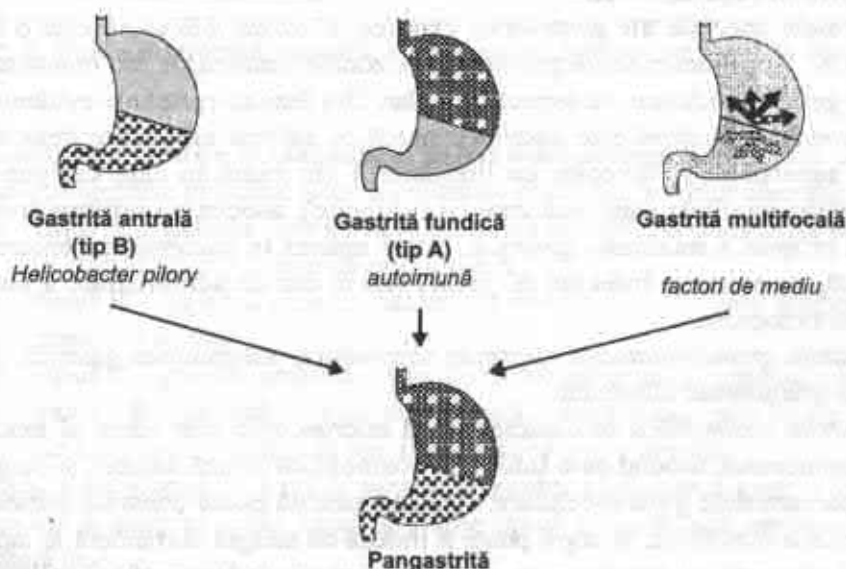


Fig. 1. Topografia leziunilor și tipurile de gastrită

Criteriile histopatologice. Examinarea fragmentelor bioptice prelevate endoscopic permite stabilirea diagnosticului de gastrită cu siguranță.

Gastrita acută se caracterizează prin prezența în mucoasa gastrică a numeroase neutrofile localizate intraepitelial, în lamina propria sau agregate în lumenul glandular (abcese criptice). *Gastrita cronică* este caracterizată prin prezența de limfocite imunocompetente și plasmocite în mucoasă. Ea evoluează, în câteva decade, spre gastrita atrofică. Gradele de activitate depind de prezența neutrofilelor și de gradul de infiltrare în profunzimea mucoasei. Dacă neutrofilele lipsesc, gastrita cronică este inactivă.

Gastrita cronică superficială (GCS) este gastrita cronică a antrului și /sau a corpului manifestată prin inflamație ușoară sau medie, fără atrofie și fără metaplazie, după sistemul Sydney.

Gastrita cu atrofie parțială (preatrofică) este gastrita cronică a antrului și/sau a corpului cu inflamație, însoțită de atrofie moderată. Infiltratul inflamator plasmocitar se extinde, ajungând uneori până la nivelul muscular al mucoasei.

Metaplazia intestinală (MI) reprezintă o transformare a celulelor epitelului gastric de suprafață și a glandelor stomacale în celule de tip intestinal. Importanța fiziopatologică a MI rezidă în faptul că dezvoltarea carcinomului gastric tip intestinal se face preferențial în zone de MI.

Gastrita atrofică este gastrita cronică a antrului și/sau a corpului cu inflamație severă, însoțită de dispariția glandelor oxintice, fiind caracterizată prin reducerea severă sau dispariția totală a structurilor glandulare. Infiltratul inflamator plasmocitar invadează întreaga grosime a peretelui. Metaplazia este prezentă permanent, dar displazia se relevă în aproximativ 10% dintre cazuri, fiind mai mult o expresie a fenomenelor regenerative.

Formele speciale ale gastritelor cronice. *Gastrita foliculară* este o formă rară de GC. Se caracterizează prin infiltrate zonale limfocitare din mucoasa gastrică, în general nodulare, cu aspect folicular, fără leziuni epiteliale evidente.

Gastrita limfocitară este gastrita cronică cu infiltrat inflamator dens al epitelului superficial și foveolar cu limfocite T (în cazul în care cel puțin 1/5 din celulele epiteliale sunt încărcate cu limfocite), asociat cu infiltrat cronic al laminei propria a mucoasei gastrice. Poate apărea la pacienții cu enteropatie glutenică, cu prezența infecției *H. pylori* sau în caz de administrare a medicamentului ticlopidin.

Gastrita granulomatoasă cuprinde sarcoidoza, tuberculoza gastrică, Boala Crohn și granulomul alimentar.

Gastrita eozinofilică se caracterizează microscopic prin edem al mucoasei și al submucoasei, asociat cu o infiltrație eozinofilică difuză, uneori, și cu granuloame paraarteriale gigantocelulare. Această gastrită poate constitui partea gastroenteritei eozinofilice, la copii poate fi indusă de alergia alimentară la lapte, se atestă la pacienții cu patologia țesutului conjunctiv (sclerodermie, polimiozită, dermatomiozită).

În anul 1994 la Houston Sistemul Sydnei a fost revizuit. În clasificarea au fost incluse trei criterii ale gastritelor: tipurile, sinonimele și factorii etiologici. Gastrita cronică se divizează în trei tipuri: nonatrofică, atrofică și tipurile speciale. Descrierea modificărilor histologice a fost înlocuită cu o scală analogică vizuală care include gradarea modificărilor inflamatorii și stadializarea atrofiei gastrice (fig. 2).

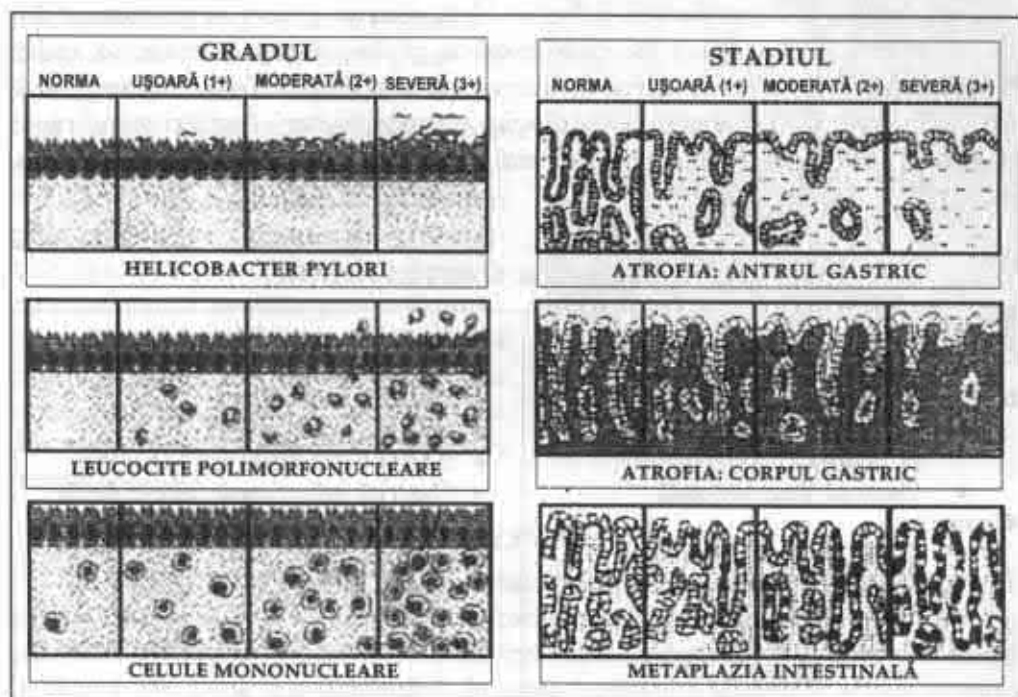


Fig. 2. Scala analogică vizuală a sistemului Sydnei revizuit la Houston, 1994

Gastritele cronice se clasifică în patru mari categorii în funcție de mecanismul patogenetic principal și de localizarea gastrică a zonelor afectate:

- **tipul A** – gastrită atrofică autoimună cu metaplazia intestinală localizată la corpul gastric ± anemia pernicioasă;
- **tipul B** – gastrită cronică bacteriană produsă de HP care interesează în principal antrul;
- **tipul C** – gastrită cronică chimică (reflux biliar, medicamente, alcool);
- **tipul AB** – gastrită cronică multifocală, caracterizată prin focare de atrofie localizate în limita dintre aria oxintică și cea antrală.

Deși s-au propus mai mulți parametri pentru clasificarea gastritelor, clasificarea lor în gastrite acute, cronice și alte tipuri speciale este aproape unanim acceptată (tab. 2).

METODE DE DIAGNOSTIC

Inserția tubului nazogastric. Prin această metodă se determină retenția gastrică (mai mult de 75 ml de conținut gastric pe nemâncate) și prezența bilei, a sângelui și a altor produse patologice în conținutul gastric.

Endoscopie digestivă superioară. Această metodă permite vizualizarea afectării difuze a mucoasei gastrice și permite efectuarea biopsiei și a examenului citologic. Diagnosticarea infecției *Helicobacter pylori* se efectuează folosind metoda endoscopică. Biopsia gastrică, prelevată prin biopsie, se aplică la efectuarea metodelor invazive de diagnostic al infecției *Helicobacter pylori*. Aceste metode includ: examen histologic, examen bacteriologic și testul rapid la urează, care sunt unele dintre cele mai sensibile metode de identificare a infecției *Helicobacter pylori*.

Tabelul 2

CLASIFICAREA GASTRITELOR

<p>Acute</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrită neerozivă • Gastrită eroziv-hemoragică • Gastrită acută indusă de <i>H. pylori</i> • Gastrită flegmonoasă <p>Cronice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrită cronică produsă de <i>Helicobacter pylori</i> (tip B) • Gastrită chimică (tip C) <ul style="list-style-type: none"> ○ de reflux ○ AINS ○ alcoolică • Gastrită cronică atrofică cu metaplazie intestinală <ul style="list-style-type: none"> ○ autoimună (tipul A) cu anemie Biermer ○ produsă de factori de mediu (tipul AB) (fără anemie Biermier) 	<p>Alte tipuri de gastrite cronice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrită granulomatoasă • Gastrită limfocitară • Gastrită eozinofilică • Gastrită hiperplazică Ménétrier • Gastrită infecțioasă (altele decât cele produse de HP)
---	---

Examenul radiologic baritat (fig. 3) poate fi util când nu este disponibilă metoda endoscopică sau când este suspectată patologia motilității gastrice (de ex. gastropareza). Această metodă e preferabilă în cazul prezenței contraindicațiilor pentru efectuarea endoscopiei.

Studiul secreției de acid gastric este necesar în caz de evaluare a sindromului Zollinger-Ellison (gastrinom – tumoare ce secretă gastrină, inducând creșterea secreției gastrice), a gastritei atrofice sau pentru determinarea eficienței vagotomiei.

GASTRITELE ACUTE

Gastritele acute pot fi cauzate de multipli factori de agresiune exo- și endogeni. Primii au pondere primordială: abuzuri alimentare, excese alcoolice, medicamente, substanțe toxice (ingerate accidental sau voluntar). Urmează după indicele de frecvență gastritele infecțioase: virale și bacteriene. În cadrul alergiei alimentare se pot dezvolta gastrite alergice. Traumatismele (corpi străini, tubaj, endoscopie, proceduri endoterapeutice), intervenții chirurgicale (gastrită postoperatorie) și iradierea pot cauza apariția gastritei acute. Formele cele mai severe, cu letalitate ridicată, sunt gastropatiile acute de stres, gastrita uremică acută și gastrita din cadrul sindromului de respingere a transplantului.



Fig. 3. Examenul radiologic baritat în gastrita cronică

GASTRITA ACUTA NEEROZIVĂ

TABLOU CLINIC. Boala se instalează brusc, cu disconfort și dureri epigastrice, repulsie față de alimente, grețuri care persistă până la declanșarea vărsăturilor. Balonarea și eructațiile sunt frecvente. Simptomatologia se remediază în câteva zile, până la o săptămână, în urma repausului alimentar și prin evitarea oricărei agresiuni chimice (alcool, medicamente).

DIAGNOSTICUL se stabilește mai frecvent pe bază clinică, în raport cu antecedentele premergătoare care justifică acuzele. Endoscopia și radiologia nu sunt necesare de regulă.

TRATAMENT. Repaus alimentar, regim alimentar special.

GASTRITA ACUTĂ EROZIVĂ

Cea mai severă formă a gastritei acute este gastrita hemoragică acută, care se mai numește gastrită erozivă acută. Această gastrită se dezvoltă la 80-90% dintre pacienții care se găsesc în stare critică. Traumele severe, intervențiile chirurgicale masive, insuficiența hepatică, respiratorie sau renală, starea de șoc, infecțiile severe cu septicemie pot cauza apariția gastritei erozive acute, care este deseori numită gastrită stres-indusă. Unul dintre mecanismele de apariție îl constituie ischemia mucoasei gastrice și refluxul conținutului duodeno-pancreatic în lumenul gastric.

Diferiți agenți chimici (*aspirina, acizii biliari, enzimele pancreatice, etanolul*) distrug bariera de protecție a mucoasei gastrice. *Aspirina* inhibă activitatea

ciclooxigenazei mucoasei gastrice, reduce sinteza prostaglandinei endogene a mucoasei, afectează vasele mici ale mucoasei gastrice prin inhibarea prostaciclinei din peretele vascular sau prin inhibarea sintezei tromboxanei din trombocite.

Afectarea mucoasei gastrice, indusă de alcool, este asociată cu hemoragii subepiteliale, edem și prezența infiltratului inflamator moderat. Mecanismele de alterare a mucoasei sunt bazate pe efecte lipolitice ale alcoolului și alterarea directă a vaselor mici ale mucoasei.

TABLOU CLINIC. În majoritatea cazurilor gastritele acute erozive sunt asimptomatice și unicele semne clinice sunt cele indirecte de hemoragie (depistare a sângelui în materiile fecale sau dezvoltarea anemiei asimptomatice). Mai rar pot apărea dureri în etajul abdominal superior, greață și vomă. La examenul clinic se constată dureri la palparea etajului abdominal superior, paloarea tegumentelor, tahicardie și hipotensiune.

DIAGNOSTIC. Se vizualizează endoscopic mucoasa gastrică cu eroziuni hemoragiceacompaniate de leziuni inflamatorii (edem, friabilitatea mucoasei). Leziunile sunt distribuite difuz, frecvent se situează liniar pe vârfurile pliurilor gastrice. Histologic, în mucoasă se vizualizează infiltrat polimorfonuclear cu distrucția structurilor glandulare, eroziunile gastrice.

TRATAMENTUL adecvat al pacienților în stare critică, cu menținerea volumului circulator adecvat, balanțe hidro-electrolitice și acido-bazice permite prevenirea apariției gastritei erozive. Administrarea *antiacidelor* sau a *blocanților de H₂ receptori* reduce frecvența depistării gastritei erozive la pacienți în starea critică. Menținerea pH-ului gastric mai sus de 4 permite profilaxia adecvată a acestui tip de gastrită. Pe lângă medicația antisecretorie, pe larg sunt folosite medicamente cu mecanism *citoprotector* (*sucralfat*). *Prostaglandinele* sunt recomandate, în special, în gastrita medicamentoasă.

GASTRITA ACUTĂ INDUSĂ DE *HELICOBACTER PYLORI*

Gastrita acută *Helicobacter pylori* pozitivă, ca o inflamație acută cu debut brusc al simptomelor, este cauzată de infecția primară cu HP.

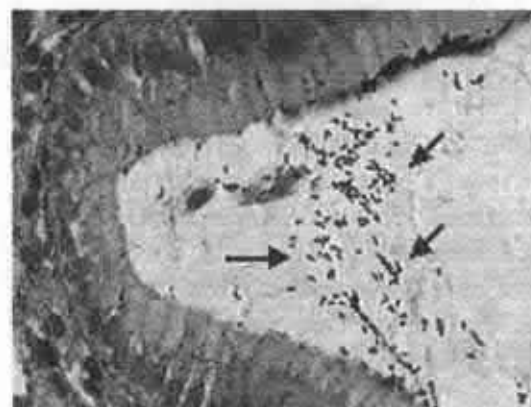


Fig. 4. *Helicobacter Pylori* pe suprafața epiteliului gastric

Anul 1983 prezintă o dată istorică importantă pentru gastrologie. În acest an Warren și Marshall publică primele rezultate cu privire la “redescoperirea” unor bacterii spiralate pe piesele de biopsie gastrică (fig. 4). În 1989 bacteria a fost numită *Helicobacter Pylori*. HP la microscopia optică se vizualizează ca un germen gramnegativ, spiralat, cu lungimea de 2-3 μ , iar în diametru de 0,5 μ , localizat pe suprafața epiteliului gastric, sub stratul de mucus aderent, în criptele gastrice.

TABLOU CLINIC. Manifestările clinice pot lipsi sau sunt minime. Simptomele sunt nespecifice: grețuri, vărsături, dureri epigastrice. Simptomele se pot remite spontan în câteva zile. Gastrita netratată poate evolua în gastrită cronică.

DIAGNOSTICUL gastritei acute HP pozitive se face pe baza examenului endoscopic, histologic și prin evidența bacteriei (vezi cap. „Ulcerul gastric și duodenal”).

TRATAMENTUL specific al gastritei bacteriene acute constă în administrarea de antisecretoare + antibacteriene (vezi cap. „Ulcerul gastric și duodenal”). Simptomatic se pot administra prokinetice.

GASTRITA COROZIVĂ

Maladia rezultă din intoxicații cu substanțe alcaline (sodă caustică, amoniac) sau acide (acid acetic, clorhidric, sulfuric, azotic, boric, cronic). Mai rar intervin sărurile metalelor grele (sublimat corosiv), derivații de halogen (tinctură de iod, bromuri), clorura de amoniu, hipocloridul de sodiu, alcoolul absolut.

TABLOU CLINIC. Simptomele survin în relație directă cu ingestia substanței toxice (accidentală sau suicidală). La nivelul buzelor și al mucoasei bucale se observă leziuni eritematoase și ulceroase extrem de dureroase. Disfagia este absolută, cu imposibilitatea deglutiției și sialoreea dezvoltată reflex. Durerile retrosternale și epigastrice sunt chinuitoare, continue. Se însoțesc, de regulă, de vome hemoragice.

DIAGNOSTICUL se face clinic. Radiografia se efectuează pentru depistarea perforațiilor. Endoscopia este contraindicată în primele 3 săptămâni, din cauza riscului de perforație.

TRATAMENTUL constituie o urgență majoră. Imediat după ingestia substanței toxice se face spălătura gastrică, dar după o oră este strict contraindicată, din cauza riscului perforației. Terapia cu glucocorticosteroizi diminuează frecvența stricturilor. Tratamentul chirurgical se indică în caz de necroze extinse sau la prezența hemoragiei.

GASTRITA FLEGMONOASĂ

Această formă de gastrită acută survine mai frecvent la pacienți cu imunodeficiență (SIDA, transplant de organe, alcoolici, vârstnici). Boala apare mai des după rezeție gastrică sau după traumatisme iatrogene (în timpul gastroscopiei, sondajului gastric, polipectomiei).

TABLOU CLINIC. Bolnavii cu gastrită flegmonoasă au stările clinice ale abdomenului acut. Durerea este inițial localizată în epigastriu, iar ulterior - difuz. Grețurile și vărsăturile completează tabloul clinic. Sindromul febril are un aspect septic. Uneori este prezentă hematemeza. Evoluția este severă. Complicații: peritonită, septicemie și hemoragie digestivă superioară.

DIAGNOSTIC. Examenul radiologic relevă prezența aerului în peretele gastric. În cazul perforației apare imaginea pneumoperitoneului. La examenul bacteriologic (aspiratul gastric, hemocultura) se poate depista agentul etiologic.

TRATAMENT. Antibiotice de spectru larg sau conform antibiogramelor. Tratament chirurgical – rezecția gastrică segmentară sau totală.

GASTRITELE CRONICE

Gastritele cronice reprezintă o patologie inflamatorie a mucoasei gastrice, acompaniată de dereglările mecanismelor de regenerare epitelială, care, la rândul lor, pot provoca dezvoltarea atrofiei gastrice, a patologiei funcției motorii și incretorii ale stomacului.

GASTRITA CRONICĂ

PRODUSĂ DE *HELICOBACTER PYLORI* (TIP B)

Gastrita cronică de tipul B se definește prin inflamația mucoasei gastrice (predominant antrală), indusă de HP. Alți termeni sinonimi: gastrită hipersecretorie, gastrită nespecifică secundară HP, gastrită asociată HP. Sursa de infecție este omul infectat. Transmiterea se face pe cale fecal-orală, oral-orală și gastro-orală.

Inițial predomină o *hipersecreție*, care este înlocuită ulterior de o *hiposecreție* din cauza atrofiei progresive a mucoasei. Gastrita cronică de tipul B la etapele de debut se atestă la persoanele tinere, pe măsură ce boala progresează, ea afectează și persoane de vârstă mai înaintată. Stadiul precoce al gastritei cronice tipul B este cel antral, iar stadiul tardiv este gastrita difuză atrofică. Varianta difuză atrofică a gastritei cronice tipul B reprezintă un precancer, deoarece, deseori, se malignizează.

TABLOU CLINIC. Gastrita cronică tipul B în stadiile precoce se caracterizează prin: pirozis, eructație cu acid, în asociere cu sindromul algic. În stadiul tardiv simptomatologia sindromului dispeptic este similară cu cea a gastritei cronice tipul A. Pentru sindromul dispepsiei gastrice în cadrul gastritei cronice este specifică dependența lui de erorile în alimentația dietetică. Mai frecvent se manifestă prin balonarea abdomenului, senzații de presiune în epigastru, eructații, regurgitație. În caz de erori severe în alimentația dietetică poate surveni voma, grețuri, deseori este asociată cu dureri în epigastru.

DIAGNOSTIC. Pentru stabilirea HP există următoarele posibilități: colorații ale mucoasei gastrice pe secțiuni histologice, cultura pe medii speciale, testul respirator, testul ureazic, examenul serologic (vezi cap. „Ulcerul gastric și duodenal”).

TRATAMENTUL specific al gastritei cronice HP pozitive constă în administrarea de antisecretoari + antibacteriene (vezi cap. „Ulcerul gastric și duodenal”).

GASTRITA CHIMICĂ (TIP C)

Gastrita cronică chimică se definește prin leziuni histologice și manifestări clinice, cauzate de expunerea prelungită a mucoasei gastrice la agenți chimici endogeni (săruri biliare, enzime pancreatice) și exogeni (antiinflamatorii, alcool)

Gastrita de reflux se caracterizează prin inflamația mucoasei gastrice, consecință a regurgitării sucului duodenal (jejunal) în stomac. Refluxul duodeno-gastric apare și în condițiile stomacului anatomic normal din cauza tulburărilor de

motilitate la nivelul tubului digestiv superior (stomac, duoden). Gastrita de reflux enterogastric (biliară de reflux, alcalină de reflux) predomină la bărbați în condițiile stomacului operat. Refluxul duodenal constituie cauza principală a gastritei și are o triplă origine: *biliară* (acizi biliari), *pancreatică* (enzime pancreatice - tripsină) și *intestinală* (lizolicetină).

TABLOU CLINIC. Grețurile și vomelile biliare sunt frecvent atestate în gastrita de reflux. Complicații: gastrită cronică atrofică; cancer gastric (după 15-25 de ani de la operație); anemie secundară.

DIAGNOSTIC. Examenul endoscopic și cel histologic sunt mijloacele obligatorii pentru confirmarea diagnosticului (fig. 5).

TRATAMENT. Medicația prokinetică (*metoclopramid, domperidon*), neutralizarea substanțelor refluate în stomac (alimentație corespunzătoare: proteinele din lapte, fibrele vegetale, care au proprietatea de a lega acizii biliari; medicația - *colesteramina, hidroxidul de aluminiu, acidul ursodeoxicolic*); restabilirea proprietăților normale ale mucoasei gastrice modificate de refluxul duodenal (carbenoxalon, vitamina A, prostaglandinele).

Gastrita medicamentoasă se dezvoltă sub acțiunea medicamentelor: antiinflamatorii nesteroidiene, steroidiene, tetraciclină, săruri de potasiu, reserpină, citostatice etc. Leziunile endoscopice și histologice sunt similare celor din gastrita de reflux. Acțiunea directă a acidul acetilsalicilic (AAS) asupra mucoasei gastrice constă în inhibiția fosforilării ATP-ului mitocondrial. Acțiunea indirectă se face prin inhibiția ciclooxygenazei și prin blocarea sintezei prostaglandinelor E_2 , F_2 , I_2 . Antiinflamatoriile nesteroidiene sunt mai puțin agresive decât AAS. Corticosteroizii acționează prin diminuarea cantitativă și calitativă a stratului de mucus protector.

TABLOUL CLINIC constă din grețuri, vomă, dureri în epigastru. Complicații: hemoragie digestivă cu anemie secundară.

DIAGNOSTIC. Datele anamnezei, în contextul manifestărilor clinice, sugerează gastrita medicamentoasă. Examenul endoscopic și histologic reprezintă „standardul de aur” în diagnostic.

TRATAMENT. Tratamentul curativ are ca scop stimularea factorilor de apărare a mucoasei gastrice, reducerea secreției de HCl și inactivarea factorilor de reflux. Prostaglandinele sunt cele mai eficiente citoprotectoare în tratamentul gastropatiei medicamentoase.

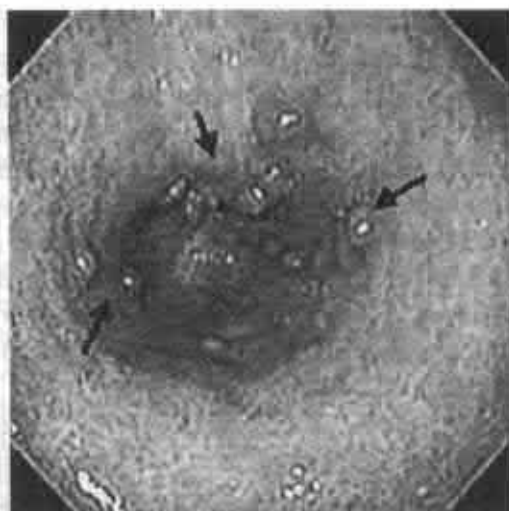


Fig. 5. Tabloul endoscopic în gastrita cronică erozivă

Gastrita alcoolică. Etanolul reprezintă un factor foarte agresiv asupra mucoasei gastrice. Alcoolul 70% produce în 30-45 secunde necroza celulelor epiteliale până la jumătatea foveolelor, fără să afecteze glandele gastrice. Capilarele sunt trombozate cu eritrocite și trombi plachetari. Alcoolul penetrează mucoasa gastrică chiar și în prezența unor factori protectori. Membrana celulei este modificată și astfel crește permeabilitatea, fapt ce are drept consecință acumularea intracelulară a apei și a sodiului (Na). Alcoolul realizează și leziuni vasculare printr-o acțiune directă și indirectă prin eliberarea unor substanțe vasoactive. Morfopatologic, mucoasa este congestionată, friabilă, cu eroziuni cronice. Histologic, depistăm hemoragii subepiteliale, plus modificări histologice atestate la pacienții cu gastrită de reflux.

TABLOU CLINIC. Dureri în epigastru, vărsături, grețuri plus hemoragia superioară digestivă, care este complicația majoră a gastritei etanolice.

TRATAMENTUL impune oprirea consumului de alcool și tratamentul gastritei de reflux.

GASTRITA CRONICĂ ATROFICĂ CU METAPLAZIE INTESTINALĂ

Gastrita cronică atrofică se definește prin atrofia de diferite grade a mucoasei gastrice, reducerea numărului de glande gastrice, modificări epiteliale și subțierea mucoasei gastrice. În cadrul gastritei cronice atrofice se delimitează două tipuri: gastrita cronică atrofică autoimună (tipul A), asociată cu *anemia pernicioasă* și gastrita cronică atrofică indusă de factorii de mediu. Metaplazia mucoasei gastrice este leziunea comună celor două entități (fig. 6).

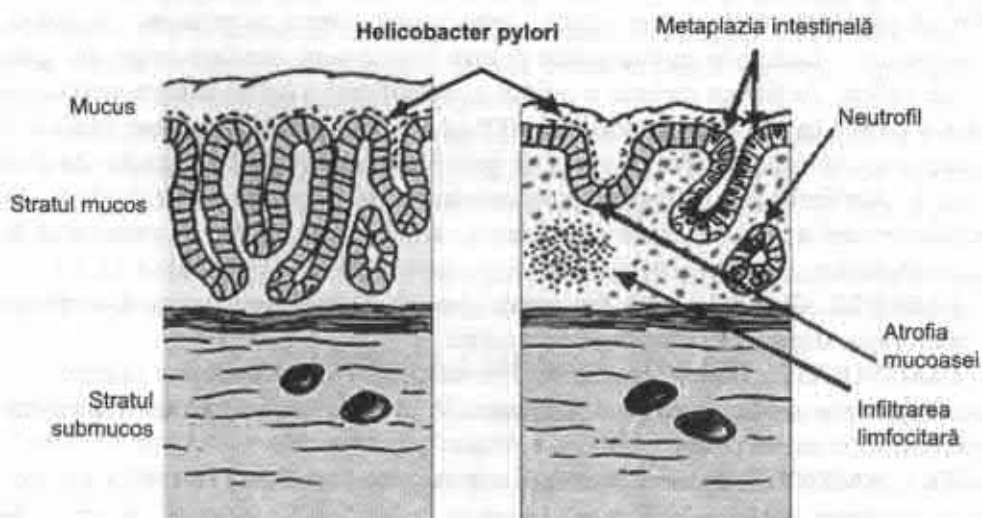


Fig. 6. Atrofia mucoasei gastrice și metaplazia intestinală în gastrita cronică cauzată de HP

GASTRITA CRONICĂ ATROFICĂ AUTOIMUNĂ (TIPUL A)

Gastrita cronică tipul A este de geneză autoimună, cu elaborarea autoanticorpilor specifici către celulele parietale ale mucoasei gastrice. Se caracterizează prin schimbări primar-atrofice ale mucoasei porțiunii fundice a stomacului. Răspândirea acestei forme este de 20 - 30%. Gastrita cronică tipul A, de obicei, se depistează la senili și la vârsta mijlocie, asociindu-se cu tiroidită cronică autoimună, tireotxicoză, hipoparatiroidism. Pentru această formă este caracteristică hipoaciditatea, nivelul înalt al gastrinei și al anticorpilor către celulele parietale și factorul intrinsec Kastl (de aceea se dezvoltă și o anemie *B-12 deficitară*). Gastrita cronică tipul A rarori se malignizează.

TABLOU CLINIC. Sindromul dispeptic la gastrita tipul A se manifestă prin senzații de presiune și de greutate în epigastriu, regurgitație cu alimente, greață, inapetență, gust neplăcut în cavitatea bucală. Adenocarcinomul apare de 3-18 ori mai des la pacienții cu gastrită autoimună tipul A. Gastrinemia crescută induce proliferarea celulelor enterocromafine cu posibilitatea dezvoltării tumorilor carcinoidice.

DIAGNOSTIC. Examenul endoscopic și cel histopatologic este absolut necesar pentru stabilirea diagnosticului. Sondajul gastric bazal și cel stimulat cu histamină apreciază starea funcțională a secreției gastrice. Examenul hematologic permite evaluarea semnelor de anemie.

TRATAMENTUL cu corticosteroizi nu induce o ameliorare semnificativă. Administrarea HCl nu reduce considerabil nivelul gastrinei serice. Tratamentul cu vitamina B₁₂ se asociază în cazul prezenței anemiei pernicioase.

GASTRITA PRODUSĂ DE FACTORI DE MEDIU (TIP AB)

Gastrita cronică atrofică indusă de factori de mediu este o formă particulară a gastritei cronice atrofice cu metaplazie, care este cauzată de factori alimentari (condimente, aditivi alimentari, exces de celuloză), de mediu (alcool, fumat, factori fizici) și factori bacterieni (HP). Atrofia are o distribuție focală, cu interesare mai severă a mucoasei antrale.

TABLOU CLINIC. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici sau prezintă simptomatologie nespecifică.

DIAGNOSTIC. Endoscopia digestivă superioară, examenul histologic și evaluarea prezenței infecției HP sunt metode esențiale de diagnostic. La explorarea funcției secretorii a stomacului se constată o reducere a secreției de HCl.

TRATAMENT. Nu există un tratament specific. Se recomandă un regim alimentar hiposodat, cu excluderea alimentelor cu conținut sporit de nitriți și evitarea fumatului. În cazul prezenței infecției HP se face tratament de eradicare.

ALTE TIPURI DE GASTRITE CRONICE

GASTRITE CRONICE GRANULOMATOASE

Gastritele granulomatoase specifice constituie un grup de suferințe heterogene din punct de vedere etiologic, dar care au un numitor comun – inflamația de tip granulomatos. Apar în cadrul următoarelor afecțiuni digestive sau sistemice: boala

la Crohn, sarcoidoză, tuberculoză, sifilis, boli parazitare, histoplasmoză, actinomicoză, candidoză. Gastritele granulomatoase mai frecvent interesează antrumul. Inflamația, edemul și fibroza induc îngroșarea mucoasei gastrice prin care rezultă creșterea în dimensiuni a pliurilor și reducerea lumenului gastric. Pe suprafața mucoasei pot apărea noduli și ulceratii superficiale.

TABLOU CLINIC. Manifestările clinice pot simula tabloul ulcerului gastric și al celui duodenal: durerea epigastrică postprandială, grețurile, vărsăturile și hemoragia digestivă superioară sunt comune gastritelor granulomatoase.

DIAGNOSTIC. Radiografia pulmonară poate depista o afecțiune sistemică (sarcoidoză). Examenul endoscopic și, mai ales, cel histologic sunt decisive în precizarea diagnosticului.

TRATAMENTUL este specific substratului etiologic. Pentru boala Crohn și sarcoidoză benefic este tratamentul cu corticosteroizi. Tuberculoza și sifilisul se tratează cu antibiotice corespunzătoare.

GASTRITA LIMFOCITARĂ

Gastrita cronică cu infiltrat inflamator dens al epiteliului superficial și foveolar cu limfocite T (în cazul în care cel puțin 1/5 dintre celulele epiteliale sunt încărcate cu limfocite), asociat cu infiltrat cronic al laminei propria a mucoasei gastrice este definită ca „gastrită limfocitară”. Poate apărea la pacienții cu enteropatie glutenică, cu prezența infecției *H. pylori* sau în caz de administrare a medicamentului ticlopidin. A fost descrisă în anul 1986 de Hoat. Caracterul distinctiv este dat de limfocitele ce infiltrează în număr mare epiteliul de suprafață. Gastrita limfocitară predomină la femei, răspândirea este aproape la 4-5% dintre pacienții cu gastrite cronice. Etiologia bolii nu este elucidată.

TABLOU CLINIC. Manifestările clinice sunt nespecifice, de tip dispeptic. S-au înregistrat și cazuri cu anemie severă, scădere în greutate.

DIAGNOSTIC. Endoscopic, imaginea clasică este reprezentată de pliurile mucoasei mai proeminente cu mici noduli (pliuri rugoase). Nodulii sunt acoperiți de o crustă albicioasă-cenușie, înconjurați de zona hiperemică. Aceste leziuni sunt numite „gastrită variliformă”. Examenul histologic este decisiv pentru precizarea diagnosticului.

TRATAMENTUL antibacterian se face când este prezent HP. Simptomatologia dispeptică se abordează cu tratament simptomatic.

GASTRITA EOZINOFILICĂ

Microscopic, se caracterizează prin edem al mucoasei și al submucoasei gastrice, asociat cu o infiltrație eozinofilică difuză, uneori și cu granuloame paraarteriale gigantocelulare. Această gastrită poate fi partea gastroenteritei eozinofilice. La copii poate fi indusă de alergia alimentară la lapte se atestă la pacienții cu patologia țesutului conjunctiv (sclerodermie, polimiozită, dermatomiozită).

TABLOU CLINIC. Grețuri, vome, diaree și dureri epigastrice. Uneori pacienții prezintă manifestări alergice cutanate.

DIAGNOSTICUL este exclusiv endoscopic și histologic.

TRATAMENTUL include medicația antisecretorie, antispastică și prokinetică concomitent cu medicația antialergică clasică.

GASTRITA HIPERPLAZICĂ MÉNÉTRIER

Gastrita hipertrofică Ménétrier reprezintă o hiperplazie glandulară difuză cu dilatarea lumenului ducturilor glandulare până la formarea chisturilor veridice. Paralel are loc substituirea epitelului diferențiat cu cel nediferențiat. Cauza hiperplaziei este explicată prin scleroza tunicii musculare a mucoasei, traumatizarea cu alimente a mucoasei paralizate și hiperplazia ei reactivă. Unii consideră că mucoasa în exces se formează în urma supraalimentației și extinderii mucoasei, alții leagă patogenia bolii de inflamarea mucoasei sau de anomalia de dezvoltare. Există opinii care susțin că boala Ménétrier reprezintă o angiomatoză a mucoasei stomacului.

Clinic boala poate decurge în 4 variante: dispeptică, pseudotumorală, asimptomatică, pseudoulceroasă. În majoritatea cazurilor se depistează hipoclorhidria, se determină anemie, hemoragii gastrointestinale, hipoproteinemie.

DIAGNOSTIC. Radiologic, de obicei, în regiunea corpului, mai rar subcardial, local sau difuz, pliurile sunt îngroșate, dure, rigide, cu relief neuniform. Deformarea reliefului pliurilor poate face impresie de defect de umplere. Întreruperea pliurilor poate simula cancerul gastric. Pentru stabilirea diagnosticului este necesar de efectuat parietografia (pe fundal de pneumoperitoneum). Se introduc în stomac 300-400 ml de aer, după care impregnăm mucoasa cu bariu sulfat, fapt ce ne permite să evidențiem bine reliefurile mucoasei. Endoscopic, se vizualizează pliurile îngroșate, encefaloide, pot fi de culoare obișnuită, palide sau roșu-purpuri, edemațiate. Mucoasa e friabilă; pe suprafața pliurilor se vizualizează eroziuni și ulceratii. Biopsia nu ne poate oferi un rezultat exact din cauza că nu întotdeauna se prelevează porțiunea schimbată a mucoasei.

TRATAMENT. În cazuri grave se recomandă tratament chirurgical.

Bibliografie

1. Chen M. Y., Ott D. J., Clark H. P. et al., *Gastritis: Classification, Pathology and Radiology*. South Med J 94(2):184-189, 2001.
2. David A., Owen M., *Gastritis and Carditis*. Mod Pathol 2003;16(4):325-341.
3. Dixon M. F., Genta R. M., Yardley J. H. et al., *Classification and grading of gastritis*. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996; 20(10):1161-81.
4. Dore M. P., Leandro G., Realdi G., *Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of Helicobacter pylori therapy: a meta-analytical approach*. Dig Dis Sci 2000 Jan; 45(1): 68-76.

5. European Helicobacter pylori Study Group. Current European concepts in the management of H. pylori infection. The Maastricht Consensus. Gut 1997; 41, 8-13.
6. Feldman M., *Gastric secretion: Normal and Abnormal*. In Slesinger M., Fordtran J. S., eds. Gastro-intestinal and Liver Disease : Pathophysiology / Diagnosis/ Management. 6th Ed. Philadelphia : WB Saunders Company, 1998; p. 587-603.
7. Grigorescu M., *Tratat de gastroenterologie*, Vol.1, Editura medicală Națională, București 2001, p. 404-458.
8. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Summary of the Maastricht-3 2005 consensus Report, 2005
9. Kaminishi M., Yamaguchi H., Nomura S. et al., *Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the research society for gastritis*. Digestive Endoscopy 2002; 14 (4): 138-151.
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report*. Aliment Pharmacol Ther 2002 Feb; 16(2): 167-80.
11. Pascu O., *Esențialul în gastroenterologie și hepatologie*, Editura Națională, București, 2003, p.83-105
12. Peltec Angela, Dumbrava Vlada-Tatiana., *Infecția cu Helicobacter pylori*. Editura "Causa mundi", 2005, p. 73-80.
13. Rugge M., Correa P., Dixon M. F. et al., *Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria of classification and grading*. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1249-1259.
14. Rugge M., Meggio A., Pennelli G. et al., *Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system* Gut 2007; 56; 631-636.
15. Walker M. M., *Is intestinal metaplasia of the stomach reversible?* Gut 2003;52;1-4.
16. Yagi K., Honda H., Yang Y. M. et al., *Magnifying endoscopy in gastritis of the corpus*. Endoscopy. 2005 Jul ;37:660-6 16010611
17. Шептулин А., Ивашкин В., *Краткое руководство по гастроэнтерологии*. Под ред. Ивашкина В., Комарова Ф., Рапопорт С. ООО «Издательский дом М-Вести», Москва, 2001, стр. 114-122.

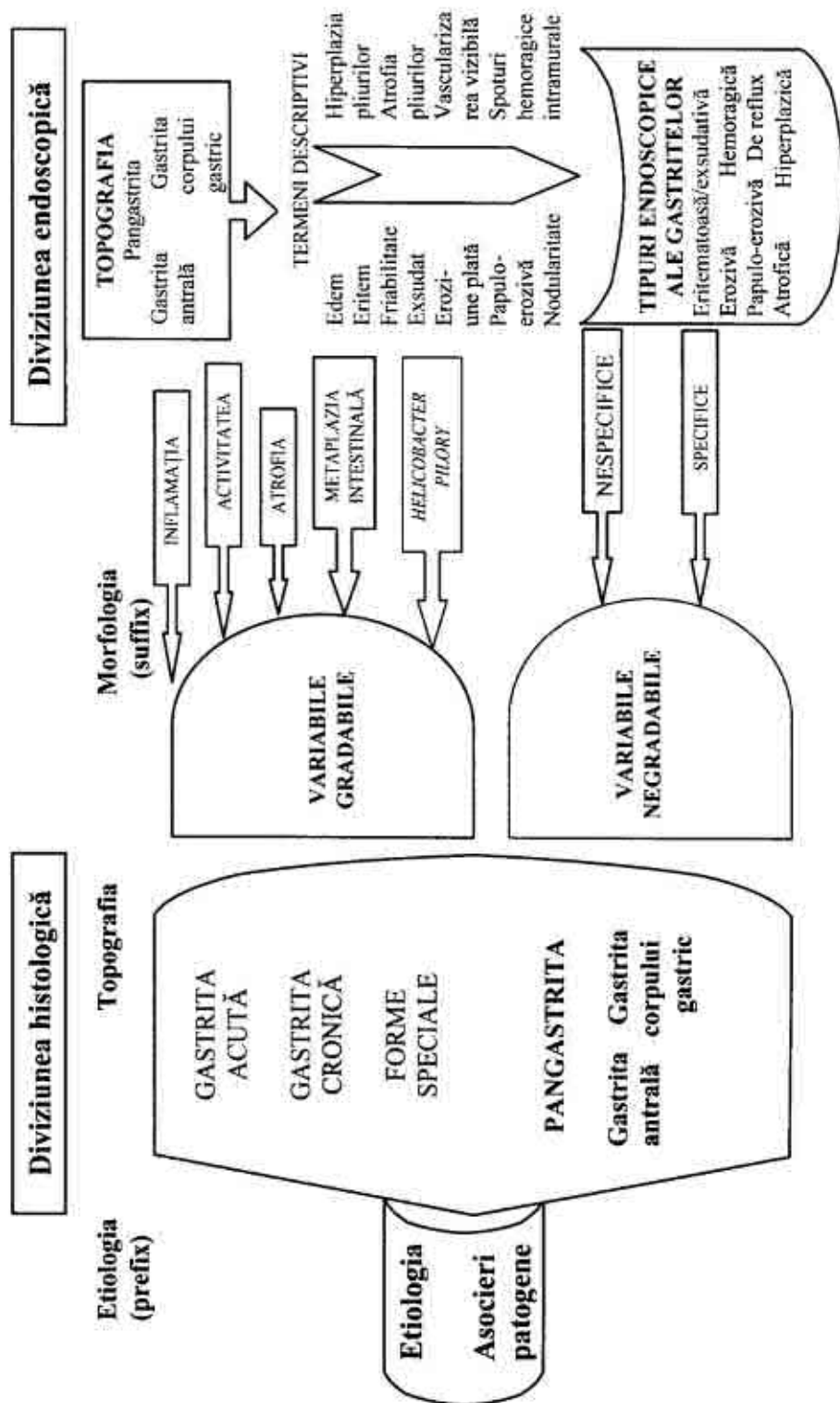


Fig. 7. Clasificarea gastritelor după Sistemul Sydney

ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL

Boala ulceroasă cu localizare gastrică sau duodenală este o afecțiune pluri-factorială, cronică, evoluând clasic cu acutizări, caracterizate prin prezența unui crater ulceros – leziune anatomopatologică susceptibilă de a se complica cu hemoragie, perforație sau stenoză (Dan Pospai, 2002).

Prevalența ulcerului duodenal (UD) în țările dezvoltate din Europa și în SUA constituie 5 – 10% și incidența anuală – 0,2%. Se relatează o frecvență a ulcerului gastric de 3 – 4 ori mai joasă. În general, prevalența bolii ulceroase în țările dezvoltate este în descreștere, pe când în țările în curs de dezvoltare este în creștere. Raportul femei – bărbați pentru ulcerul duodenal este aproximativ de 2 : 1 în țările dezvoltate și de 3 : 4 în cele slab dezvoltate. Ulcerul duodenal afectează preponderent persoanele de vârsta 25 – 75 ani, ulcerul gastric (UD) prevalează la persoanele de 55 – 65 ani. Boala ulceroasă devine din ce în ce mai mult o boală a persoanelor de vârsta a treia.

Mortalitatea s-a redus modest în ultimele decenii și este aproximativ de 1 – 2 decese la 100000 cazuri. Rata spitalizării este de circa 30 pacienți la 100000 cazuri.

ETIOPATOGENEZA bolii ulceroase gastroduodenale este multifactorială, cu diverse mecanisme patogenetice. Sunt implicați diverși factori, care pot fi împărțiți în două grupe: de agresiune și de apărare. Dintre aceștia evidențiem factorii de mediu (exogeni și endogeni) și factorii individuali. Principala verigă în patogeneza bolii ulceroase se consideră disbalanța între factorii de agresiune și cei de apărare a mucoasei gastrice și duodenale, interacțiune coordonată de sistemul neuroendocrin, care menține echilibrul între acestea (*fig. 1*). Hipotalamusul acționează atât asupra factorului acidopeptic - preponderent prin intermediul sistemului nervos parasimpatic, cât și asupra proceselor trofice (de protecție) - prin intermediul sistemului nervos simpatic. Totodată, hipotalamusul controlează acțiunea hormonilor gastrointestinali, având în componența sa celule care produc hormonii corespunzători. Rolul reglator al hormonilor gastrointestinali este multiplu. Astfel, gastrina, bombezina și histamina intensifică secreția acidului clorhidric, măbind capacitatea agresivă a sucului gastric. Gastrina intensifică concomitent și factorii de protecție, acționând pozitiv asupra troficii mucoasei. Somatostatina frânează secreția gastrică, blocând secreția gastrinei de celulele G, dar secretina, ca reacție la acidifierea duodenului, contribuie la creșterea producției de bicarbonați de către pancreas.

Factorii de risc. Un loc important în etiopatogenia bolii ulceroase se atribuie *predispoziției genetice*. S-au stabilit un șir de factori genetic determinați, a

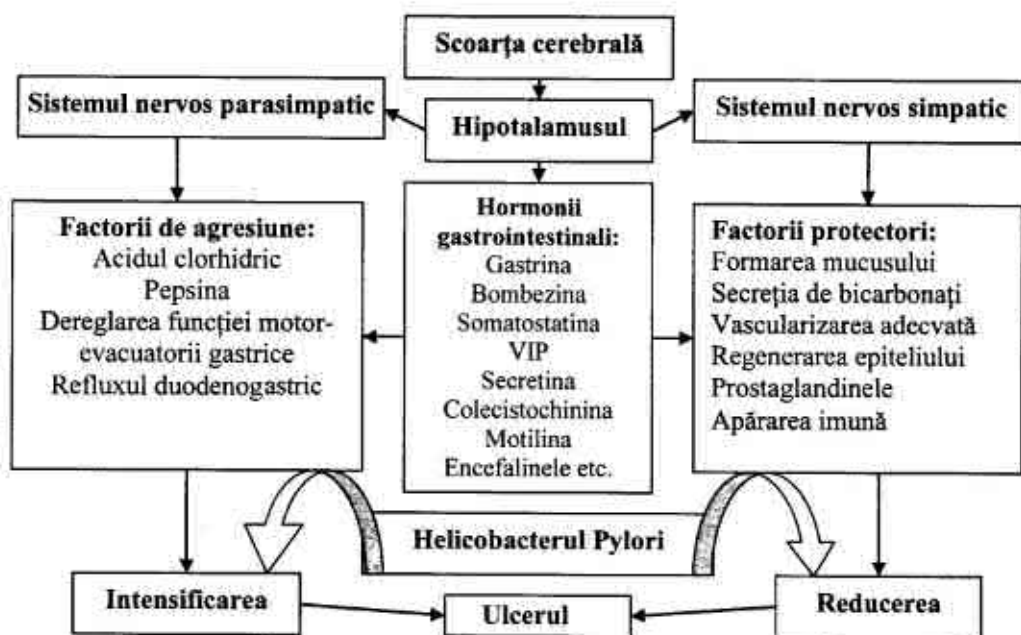


Fig. 1. Mecanismele patogenetice de bază în ulcerogeneză
(după A. V. Kalinin, 2007)

căror prezență predispozează la boala ulceroasă: creșterea masei celulelor parietale și hipersensibilitatea lor la gastrină, formarea în exces a pepsinogenului I cu determinarea fenotipului A a pepsinogenului în urină, tulburările de motilitate gastroduodenală; deficitul fucomucoproteidelor mucusului, insuficiența formării Ig A secretorii, insuficiența vascularizării arteriale a mucoasei gastroduodenale. Susceptibilitatea genetică mai include grupele sangvine I (0), statutul nonsecretor de antigeni de grup sanguin și fenotipul Lewis (a, b), configurație care crește riscul relativ de ulcer duodenal de 1,5–2 ori. Predispunerea genetică se realizează în cazul acțiunii nefavorabile a altor factori de risc: *Helicobacter pylori* (HP), stresurile psihoemoționale, dereglările în alimentație, fumatul, alcoolul, administrarea antiinflamatorilor nonsteroidieni (fig. 1).

Fumatul. Fumătorii au un risc dublu de a dezvolta ulcere comparativ cu cei ce nu fumează, în același timp, fumatul este un factor de rezistență la tratament. Mecanismul de acțiune este incomplet elucidat și implică: creșterea secreției de acid clorhidric și sintezei de pepsinogen; creșterea susceptibilității la infecția cu *Helicobacter pylori*; scăderea factorilor de apărare (scăderea conținutului de prostaglandine în mucoasa gastrică și duodenală, inhibiția secreției de bicarbonat și de mucus, reducerea secreției factorului epidermal de creștere); scăderea presiunii sfincterului piloric; intervenția radicalilor liberi, eliberarea de citokine proinflamatorii; modificarea motilității gastroduodenale (scade debitul sangvin în mucoasa gastrică și duodenală).

Alcoolul reprezintă un alt factor de agresiune implicat în dezvoltarea ulcerului gastric și duodenal. După ingestia alcoolului în 50 – 60% cazuri apar în antrum și duoden diverse leziuni: friabilitatea și congestia mucoasei, tromboze cu eritrocite și trombi plachetari în capilare. Leziunile vasculare sunt determinate de acțiunea directă a alcoolului și cea indirectă a substanțelor vasoactive din mastocite, macrofage, leucocite și trombocite.

Medicamentele. Atât aspirina, cât și alte antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS), sunt implicate în ulcerogeneza prin mecanisme complexe. Mecanismele de acțiune nocivă a AINS la nivelul tractului gastroduodenal sunt diverse; 1) dependente de inhibarea ciclooxigenazei (COX); 2) independente de funcția COX – acțiunea directă a preparatului asupra mucoasei. *AINS acționează asupra barierei de protecție a mucoasei gastroduodenale, schimbând componența calitativă și cantitativă a mucusului prin inhibarea sintezei de prostaglandine endogene.* În mecanismul acțiunii AINS, ce determină atât eficacitatea, cât și toxicitatea lor, rol important are suprimarea activității COX. Sinteza de prostaglandine este guvernată de ciclooxigenaze. COX prin intermediul fosfolipazei A2 transformă acidul arahidonic, eliberat de membranele fosfolipidice într-o varietate de prostaglandine. Este principal important că COX există în câteva izoforme. În prezent se cunosc trei izotipuri de COX. Rolul COX-1 și COX-2 în condiții normale și patologice este diferit. COX-1 este enzimă constitutivă (structurală), care se sintetizează sub acțiunea stimulatoarelor fiziologici și este prezentă permanent în celulă; ea catalizează sinteza prostaglandinelor, a prostaciclinei și tromboxanului. Acestea reglează tonusul vaselor și intensitatea microcirculației, înmulțirea celulelor mucoasei tractului gastrointestinal, secreția de mucus protector și de bicarbonați etc. De fapt, se realizează apărarea mucoasei gastrice de leziunea provocată de factorii de agresiune din conținutul gastric. ***De inhibarea COX-1 și micșorarea rolului fiziologic al prostaglandinelor sunt legate în principal efectele adverse ale AINS, mai ales, la nivelul tractului gastrointestinal.*** Ele sunt datorate micșorării funcției gastroprotectorii a prostaglandinei E, reducerii capacității proliferative a celulelor mucoasei tractului digestiv, înrăutățirii microcirculației în mucoasă. COX-2 în organismul sănătos este prezentă în cantități foarte mici; este o enzimă inductibilă de către stimulente incriminate în procesul inflamator. Expresia COX-2 crește esențial sub acțiunea mediatorilor imuni (citokine), care participă în dezvoltarea răspunsului imun, inflamației, proliferării celulare etc. Anume COX-2 joacă rolul-cheie în formarea așa-numitor prostaglandine „proinflamatorii”, de aceea de inhibarea ei este legată acțiunea terapeutică a AINS. Actualmente sunt create AINS, care inhibă selectiv COX-2, având efecte adverse reduse asupra mucoasei gastroduodenale. Recent s-a relatat despre a treia izoformă a ciclooxigenazelor: COX-3, care s-a detectat în SNC și se consideră ca țintă a acțiunii analgezicului-antipiretic paracetamol.

Datele despre acțiunea ulcerogenă a glucocorticosteroizilor (GCS) sunt contradictorii. GCS contribuie la ulcerogeneza prin creșterea producției de HCl, mo-

dificarea componenței calitative a mucusului, micșorarea vitezei de regenerare a epiteliului. Totodată, GCS au și acțiune benefică asupra mucoasei gastrice și duodenale, legată de stabilizarea lizosomilor și ameliorarea proceselor trofice.

Factori de risc în formarea ulcerelor gastrice și duodenale pe fondul AINS sunt: vârsta mai mare de 65 ani; prezența în anamneză a bolii ulceroase și a complicațiilor acesteia, în primul rând, hemoragiile; necesitatea utilizării dozelor mari de AINS; prezența în anamneză a cardiopatiei ischemice; administrarea concomitentă a anticoagulantelor.

Stresul. Existența ulcerelor de stres, în traumatismele craniene și în condițiile hipertensiunii intracraniene (ulcere Cushing), la persoane care au suportat arsuri (ulcere Curling) și în stările septice este o realitate acceptată. Stresul acut induce leziuni ale mucoasei gastrice și realizează ulcerele de stres. Stresul cronic prezintă un factor patogenetic ulcerogen. Descoperirea peptidelor cerebrale și relația lor cu tractul digestiv, participarea hormonilor gastrointestinali (enkefaline, endorfine, somatostatina, VIP etc.) în secreția și motilitatea gastrică a conferit un substrat material al acțiunii stresului în ulcerogeneză.

Factorii exogeni de agresiune a mucoasei gastrice și duodenale

Bacteria *Helicobacter pylori*, numită inițial *Campylobacter-Lyke*, a fost descoperită în 1983 de R. Warren și B. Marshall.

Helicobacter pylori este o bacterie gramnegativă, microaerofilă, de formă spiralată sau arcuită, cu 2 – 6 cili la un pol. HP se depistează în antrum, corp și duoden (în zonele cu metaplazie gastrică a mucoasei duodenale), în zona joncțiunilor intercelulare și ale coletelor glandelor, sub stratul de mucus între celulele epiteliale și în jurul criptelor gastrice (este adaptat la un pH de la 4,0 până la 7,0 – 8,0). Posedă un bogat echipament enzimatic (urează, mucinaze, peptidaze, fosfolipaza A etc.), ceea ce-i conferă o anumită patogenitate. Aceste enzime alterează bariera mucoasei gastrice cu posibilitatea retrodifuziunii ionilor de H⁺ în interstițiu. Rolul HP în dezvoltarea bolii ulceroase este cert (fig. 2). Induce modificări în secreția gastrică. Formând amoniul din uree în procesul activității, permanent alcalinizează regiunea antrală gastrică, ceea ce duce la hipersecreția gastrinei, stimularea permanentă a celulelor parietale cu hiperproducție de HCl. Provoacă dereglări în eliberarea hormonilor gastrointestinali și determină creșterea producției bicarbonaților și accentuarea refluxului duodenogastric. HP elimină citotoxine ce lezează mucoasa gastrică. Toate acestea duc la formarea gastritei antrale (tip B), metaplaziei gastrice în regiunea duodenală, duodenitei, iar în prezența susceptibilității genetice și a altor factori de risc poate să apară ulcerul.

Contactarea infecției se produce în copilărie pe cale orală. Aproape 50% din populația globului este infectată cu HP, totuși, numai la 10% se determină ulcer.

Argumente privind rolul *Helicobacter pylori* în ulcerogeneză sunt următoarele: riscul relativ de boală ulceroasă este crescut la persoanele *Helicobacter pylori* pozitive (multiplicat cu 4 pentru ulcerul duodenal și cu 3 pentru ulcerul gastric); asocierea între *Helicobacter pylori* și boala ulceroasă este întâlnită în 80 – 90%

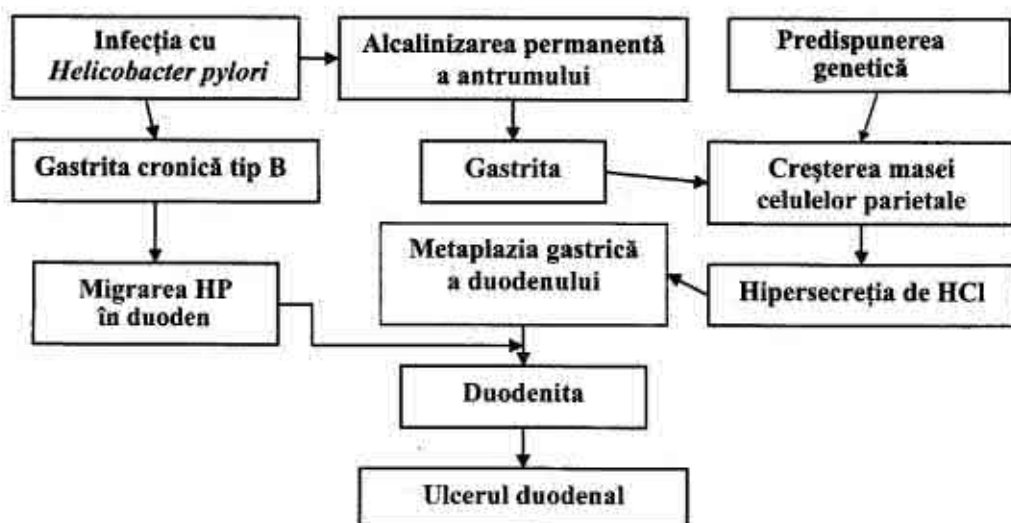


Fig. 2. Rolul posibil al *Helicobacter pylori* în dezvoltarea ulcerului duodenal

dintre cazuri, iar prezența unei gastrite cu *Helicobacter pylori* are o valoare predictivă importantă pentru dezvoltarea unui ulcer. Argumentul cel mai solid în favoarea unei relații de la cauză la efect între boala ulceroasă și *Helicobacter pylori* este cel terapeutic. După o eradicare reușită a *Helicobacter pylori* și în absența unei reinfecții (eventualitate rară), procentul de recidivă și de complicații al bolii ulceroase este minim.)

Factorii endogeni de agresiune a mucoasei gastrice și duodenale

Secreția gastrică acidă. Cel mai important factor de agresiune este *acidul clorhidropeptic*. Încă în 1910 Schwartz enunță dictonul "No acid – no ulcer".

La pacienții cu boala ulceroasă, debitul secreției gastrice acide pe 24 de ore este de două ori mai mare, comparativ cu indicii normali. Această hipersecreție este atât diurnă, cât și nocturnă; apare, în special, în perioadele interdigestive. Creșterea secreției nocturne facilitează diagnosticul diferențial dintre ulcerul duodenal și cel gastric. Sub acțiunea vagusului crește secreția nocturnă de HCl, fapt ce corelează cu depistarea unei densități sporite a receptorilor muscarinici la nivelul corpului gastric la ulceroșii duodenali. Sub acțiunea nervului vag crește eliberarea de histamină endogenă din mucoasa gastrică.

Pacienții cu ulcer duodenal au un număr mai mare (aproape dublu) de celule parietale față de indicii normali. Masa celulelor parietale corelează cu secreția gastrică acidă maximă. Creșterea masei de celule parietale poate fi de origine genetică, sau - secundară unei hipergastrinemiei cronice, indusă de un tabagism excesiv.

În dezvoltarea ulcerului duodenal un rol important îl are *metaplazia gastrică*. Metaplazia gastrică în bulbul duodenal este definită prin prezența în epiteliul duodenal a celulelor mucosecretoare de tip gastric. Prevalența metaplaziei gastrice

la sănătoși este de circa 20 – 40%, iar la ulceroșii duodenali între 70 și 90%. Metaplazia gastrică apare ca răspuns la cantitățile importante de acid, care invadează duodenul și dispare după inhibiția constantă și prelungită a secreției acide sau chiar prin remisiunea spontană și de lungă durată a ulcerului.

Numai în zonele cu metaplazie gastrică se dezvoltă infecția cu *Helicobacter pylori* (bacteria nu poate coloniza decât epiteliul de tip gastric) cu dezvoltarea ulterioară a inflamației. Colonizarea preferențială a metaplaziei gastrice cu *Helicobacter pylori* poate fi explicată astfel: sușele de *Helicobacter pylori* cag A pozitive sunt semnificativ mai frecvente în bulbul duodenal; extinderea metaplaziei gastrice în mucoasa duodenală trebuie să depășească un anumit prag situat între 30-40%, pentru a permite colonizarea.

Secreția de pepsină. Către factorii de agresiune implicați în ulcerogeneză se referă și pepsina, care poate produce leziunile mucoasei gastrice sau accentua efectele nocive ale acidului clorhidric. Pepsina prezintă o enzimă proteolitică secretată de mucoasa gastrică și cea duodenală (segmentul proximal). Sunt șapte forme de pepsinogen: formele 1-5 au structură similară și sunt incluse în pepsinogen, tip I (PG I), iar formele 6, 7 sunt numite pepsinogen, tip II (PG II).

Activitatea peptică influențează pH-ul gastric, de care depinde transformarea pepsinogenului în pepsină (protează activă). Secreția de pepsină activă variază în funcție de activitatea bolii ulceroase. La bolnavii cu boala ulceroasă în perioada de acutizare debitul secreției de pepsină este sporit, iar în perioadele de remisiune ale bolii este normal. În ulcerul duodenal, activitatea mucolitică a pepsinei la pH-4 este de șase ori mai mare față de valorile normale, ceea ce, posibil, depinde de prezența unei mai mari cantități de pepsină, tip I. La pacienții cu hiperpepsinogenemie de tip I (mai mare de 130 mg/l), riscul relativ de ulcer duodenal crește de 3 ori. La pacienții cu ulcer gastric se constată creșterea pepsinogenului II, iar raportul PG I/PG II în ser scade.

Secreția de gastrină în boala ulceroasă. Gastrina la pacienții cu ulcer duodenal se depistează în concentrație serică crescută în 50% cazuri, îndeosebi după alimentația proteică. La ulceroși se dezvoltă hiperplazia antrală a celulelor G (secretante de gastrină) cu eliberarea formelor mai potente și cu o acțiune mai prelungită (G-17 și G-34). Infecția antrală cu HP sporește gastrinemia, în special postprandială. Mai mulți factori au fost incriminați la originea hipergastrinemiei din gastrita cu *Helicobacter pylori*: citokinele, eliberarea cărora este indusă de TNF- α , scad secreția somatostatinei și stimulează direct celulele G.

Histamina din mucoasa gastrică stimulează secreția de acid clorhidric. La pacienții cu boala ulceroasă crește sensibilitatea celulei parietale gastrice la histamină, ceea ce duce la o eliberare sporită de histamină mediată vagal. Până în prezent au fost descoperiți receptorii pentru histamină (H_2), gastrină, acetilcolină (M_1 , M_2 , M_3), prostaglandină, somatostatina, receptorii B etc.

Radicalii liberi ai oxigenului. Este bine cunoscut faptul că radicalii liberi antrenează peroxidarea lipidelor, proces implicat în moartea celulară. Leucocitele și

macrofagele tisulare pot genera radicali liberi în cadrul inflamației acute asociate bolii ulceroase în perioada de acutizare. Sub acțiunea *Helicobacter pylori* în zona contaminată crește cantitatea de radicali liberi care diminuează după eradicare.

Rolul monoxidului de azot (NO). Celulele mucoasei gastrice produc NO sub acțiunea NO-sintetazei constitutive. Sistemul NO endogen este un mediator al tonusului vascular, un neurotransmițător și un factor de modulare a secreției gastrice acide. NO prezintă și un factor de gastroprotecție, care modulează fluxul sangvin. Cantitățile excesive de NO pot avea efecte citotoxice, mai ales, în asociere cu radicalii liberi de oxigen, printr-un mecanism încă incomplet cunoscut.

NO nociv este produs în celulele inflamatorii prin intermediul NO-sintetazei inductibile. Activitatea acestei enzime este de două ori mai mare la ulceroșii *Helicobacter pylori* pozitivi față de normali.

Refluxul duodenogastric. Incompetența sfincterului piloric și undele peristaltice inițiate în duoden determină regurgitarea conținutului intestinal în stomac. Refluatul la așa pacienți conține trei componente nocive: bila, sucul pancreatic și sucul intestinal. În ulcerogeneză participă: acizii biliari, lizolecitina, fosfolipaza și enzimele proteolitice pancreatice (tripsina). La pacienții cu reflux duodenogastric scade potențialul transmucus, se dezvoltă gastrita de reflux, retrodifuziunea ionilor de hidrogen în interstițiu. Acest mecanism se prezintă la bolnavii cu ulcer gastric, iar la pacienții cu ulcer duodenal contribuie la hipersecreția de gastrină.

Dismotilitatea gastroduodenală. La bolnavii cu ulcer duodenal există o evacuare gastrică accelerată ce duce la expunerea duodenului la un pH acid, ce reprezintă o verigă importantă în ulcerogeneză. La pacienții cu ulcer gastric cu normosau hipoclorhidrie se apreciază întârzierea evacuării gastrice, fapt ce determină creșterea sintezei și eliberării de gastrină.

Factorii de apărare a mucoasei gastrice și duodenale

Mucusul gastric și duodenal. Mucusul reprezintă un covor fin ce învelește celulele epiteliale gastrice și duodenale. Mucusul asigură protecția structurilor subiacente, menține gradientul de pH între lumenul gastric și epitelium, are capacitatea de a tampona ionii de hidrogen și a preveni retrodifuziunea hidrogenului și a pepsinei. Elementele de bază ale mucusului sunt: glicoproteinele (60 – 70%), care realizează o barieră fizică, și fosfolipidele, ce formează un strat hidrofob protector. La ulceroși stratul de mucus este mai subțire, având o capacitate de tamponare mai redusă. Aceste modificări pot fi induse și de *Helicobacter pylori*. Degradarea mucusului este corelată cu debitul de pepsină și cu activitatea ulcerului.

Celulele epitelului provin din zona criptelor gastrice prin multiplicarea elementelor tinere, ce se „specializează” în direcția sintezei de glicoproteine. Turnover-ul celulei epiteliale este de 1–3 zile. Epiteliul de suprafață se caracterizează prin două proprietăți: rezistența electrică și selectivitatea ionică. La pacienții ulceroși hidrogenul poate retrodifuza în interstițiu prin două zone: membrana celulei (transmembranar) și spațiul intercelular (transjoncțional). Distrugerile celulare reduse sunt rapid înlocuite cu celule noi de la nivelul gâtului glandular prin pro-

cesul de migrare; în defectele celulare mari refacerea se realizează prin diviziune celulară. Celulele epiteliale secretă mucus, bicarbonat și previn retrodifuziunea hidrogenului, ajută la cicatrizarea leziunii ulceroase.

Factorul epidermal de creștere are un rol antiulceros, accelerează maturizarea și stimulează proliferarea celulară. Acest hormon inhibă secreția de HCl de către celulele parietale. La bolnavii cu ulcer duodenal evident scade secreția factorului epidermal de creștere în salivă.

Secreția de bicarbonat. Bicarbonatul este secretat de celulele epiteliale gastrice și glandele Brunner din duoden. Se găsește sub stratul de mucus și are rol de protecție a celulelor epiteliale prin tamponarea acidului clorhidric, care a străbătut mucusul. În mod normal pH-ul este menținut aici la valori neutre. Secreția este indusă de prostaglandine și de acidifierea lumenului duodenal. Secreția de bicarbonat (bazală și stimulată) este diminuată în ulcerul duodenal, independent de faza bolii. Fumatul, AINS inhibă secreția de bicarbonat și de prostaglandine, iar după eradicarea HP la ulceroșii duodenali secreția de bicarbonat sporește (bazală și stimulată).

Prostaglandinele. Dezvoltarea bolii ulceroase depinde și de procesele de reparație, care sunt în strânsă legătură cu producerea de prostaglandine. Prostaglandinele sunt sintetizate pe baza acizilor grași esențiali: linoleic și arahidonic. Ele inhibă secreția de HCl, pepsină, gastrină, stimulează sinteza de mucus, bicarbonat și ameliorează microcirculația sangvină din stomac și duoden. Sinteza prostaglandinei E₂, F₂ și a prostaciclului la bolnavii cu ulcer este mai scăzută decât la persoanele sănătoase. Prostaglandinele au un rol important în menținerea integrității celulare. Acizii biliari, AINS, fumatul, alcoolul inhibă secreția prostaglandinelor endogene.

Din factorii protectori fac parte, de asemenea, și **microcirculația sangvină**, care asigură integritatea componentelor barierei gastrice, prin aportul nutritiv și gradul de oxigenare. S-a constatat că sunt insuficient irigate mica curbură, zona antrală și cardiacă. Această particularitate anatomică și funcțională explică apariția mai frecventă a ulcerului în aceste zone. La bolnavii ulceroși, mai ales, printre fumători, alcoolici și la pacienții supuși tratamentului cu AINS, se constată tulburări ale microcirculației sangvine din mucoasa gastrică și duodenală.

Formarea unui ulcer trebuie considerată expresia unui dezechilibru între factorii de agresiune și cei de protecție a mucoasei gastrice și duodenale, pe un teren cu susceptibilitate genetică și în prezența factorilor de risc (fig. 3).

După localizarea topografică și mecanismele patogenetice, Johnson a identificat trei tipuri de ulcer gastric (fig. 4). **Tipul I** este reprezentat de ulcerele localizate în porțiunea verticală a micii curburi, în patogeneza cărora se implică infecția cu *H. pylori*, refluxul duodenogastric și consumul de AINS. Cu cât ulcerul este mai înalt, cu atât extensia procesului de gastrită este mai mare și cuprinde o porțiune mai extinsă din aria acidosecretantă. Gastrita este condiționată fie de infecția cu *H. pylori*, fie de refluxul alcalin duodenogastric (anomalii ale motilității gastrice, disfuncție pilorică) prin acțiunea nocivă a refluatului: acizi biliari, lizolecitină, peptidaze pancreatice, asupra mucoasei gastrice. Secreția gastrică acidă este

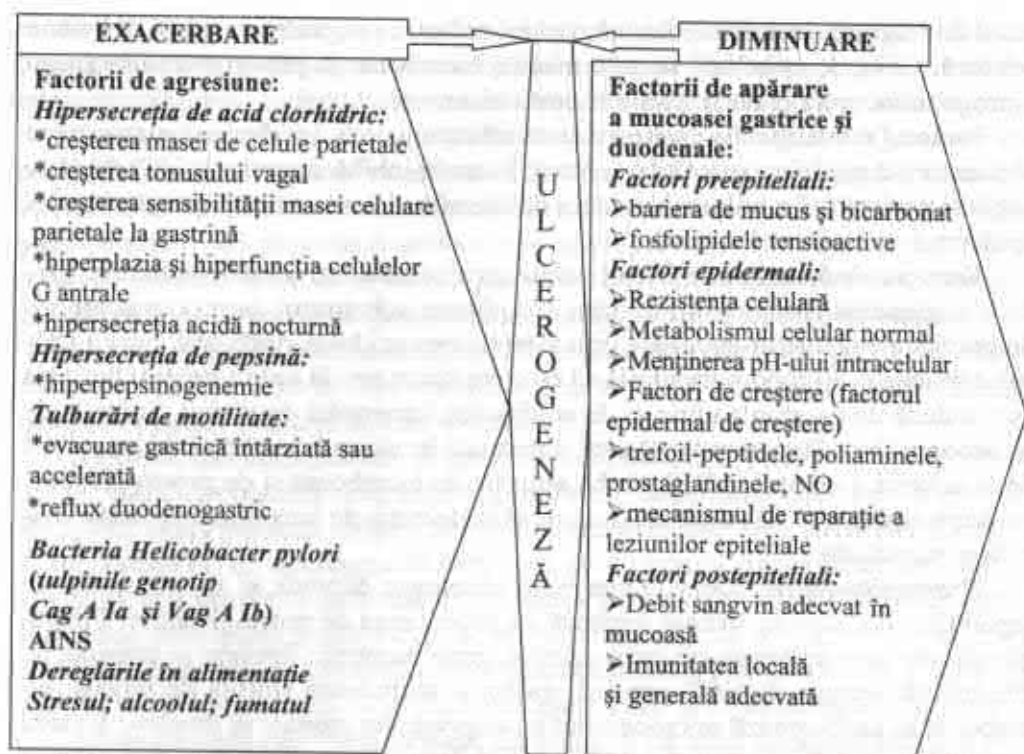


Fig. 3. Mecanismele fiziopatologice implicate în ulcerogeneză

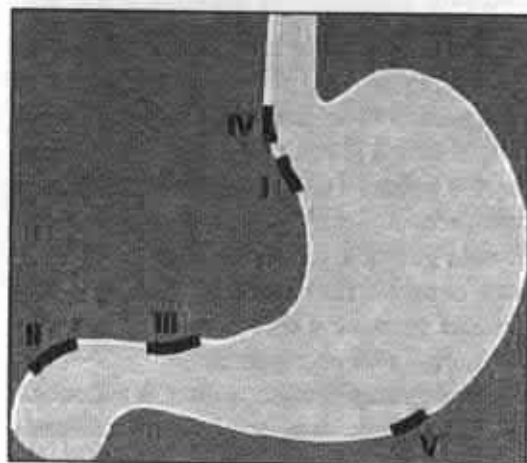


Fig. 4. Localizarea topografică a ulcerului gastric: I, II, III, IV, V – tipurile ulcerului gastric după topografie

normală sau scăzută. *Tipul II* este reprezentat de asocierea ulcerului gastric în porțiunea verticală a micii curburi cu ulcerul duodenal bulbar. *Tipul III* este ulcerul gastric antral sau prepiloric. Patogeneza tipurilor II și III este identică cu a ulcerelor duodenale. La acestea, Quesendes adaugă *tipul IV* – ulcer juxtacardial, pe mica curbură și *tipul V* – ulcer gastric, situat pe marea curbură, în apropierea unirii porțiunii verticale cu cea orizontală.

Localizarea duodenală sau gastrică a leziunii în cadrul bolii ulceroase este determinată de particularitățile individuale ale fiecărui bolnav,

influența diferiților factori de risc interveniți în fiecare caz în parte cu disbalanța între factorii protectori și cei de agresiune (tab. 1).

Tabelul 1

**IMPORTANȚA DIFERITOR FACTORI
ÎN ETIOPATOGENIA ULCERULUI CRONIC GASTRIC ȘI DUODENAL**

Factorii	Factorii implicați în etiopatogenia bolii ulceroase	Ulcer gastric	Ulcer duodenal
De mediu	AINS	+++	+
	Fumatul	+++	+++
	Alcoolul	+++	+++
Genetici	Grupul sangvin I (0)	-	+++
	Status nesecretor de Ag de grup sangvin în salivă și suc gastric	-	+++
	Hiperpepsinogenemia I	-	+++
Fiziopatologici, de agresiune, care contribuie la hiperproducția de acid clorhidric	Populația de celule parietale crescută	-	+++
	Tonusul nervului vagus crescut	-	+++
	Hipergastrinemia	+	++
	Hipersensibilitatea celulelor parietale la gastrină	-	+++
	Hipersensibilitatea celulei parietale la histamină	-	++
	Motilitatea gastrică	redușă	rapidă
De agresiune	Substanțele de reflux duodenogastric	+++	-
Prezența inflamației	Inflamația mucoasei	gastrită	duodenită
Fiziopatologici, protectori	Bariera mucobicarbonică scăzută	+++	++
	Fluxul sangvin redus	++	+/-
	Inhibiția postprandială a secreției gastrice reduse	+	+++

Legenda: „-” nu au importanță; „+” – importanță minoră; „++” – importanță medie; „+++” – foarte important, „+/-” – neconcludent.

MORFOPATOLOGIE. Ulcerul cronic este o pierdere de substanță (numită crater) care depășește musculara mucoasei, putând interesa submucoasa, stratul muscular sau penetrând întregul perete gastric sau duodenal (fig. 5). Craterul este profund, rotunjit sau oval, cu margini nete. El este acoperit de false membrane de fibrină și interesează musculara, care, de obicei, este transformată într-un bloc fibros. În funcție de profunzimea unei leziuni

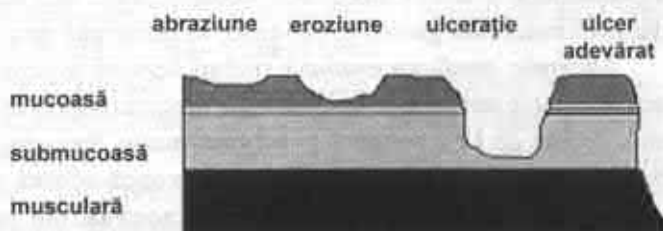


Fig. 5. Pierderi de substanță la nivelul peretelui gastric

parietale, ulcerul adevărat trebuie deosebit de abraziuni, eroziuni și ulcerații. Dimensiunile sunt variabile.

FORMELE CLINICE ale ulcerului gastric și duodenal (A. Oproiu, 1999)

• **Formele clinice după vârsta de debut:**

- la tineri;
- la vârstnici.

• **Formele clinice de etiologie specială:**

- ulcerele endocrine;
- sindromul Zollinger-Ellison;
- sindromul de neoplazie endocrină multiplă.

• **Ulcer cu patogenie genetică:** ulcere din sindroamele genetice rare; ulcerele cu markeri subclinici.

• **Ulcer asociate cu alte afecțiuni**

• **Formele clinico-patogenice, ce determină o anumită atitudine terapeutică**

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ ulcerele gastrice: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HP+; ▪ HP+, AINS+; ▪ HP-, AINS-; ▪ asociate cu alte afecțiuni | <ul style="list-style-type: none"> ○ ulcerele duodenale: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HP+; ▪ HP+, AINS+; ▪ HP-, AINS- (hipersecreție); ▪ AINS +; ▪ asociate cu alte afecțiuni. |
|--|---|

Ulcerale *Helicobacter pylori* negative reprezintă 10% din totalul ulcerelor. Factorii patogenetici implicați sunt: factorii genetici (creșterea masei celulare parietale, creșterea secreției gastrice acide bazale, hipersecreția acidă nocturnă, hiperpepsinogenemia etc.), unii factori ecologici (fumatul, factorii de stres), care determină amorsarea mecanismelor fiziopatologice, fără intervenția HP.

ULCERELE SIMPTOMATICE frecvent se complică cu hemoragie și în aceste cazuri letalitatea atinge 60 – 80%.

Formele de bază ale ulcerelor simptomatice (US) sunt: *de stres; medicamentoase; endocrine; asociate maladiilor organelor interne*. Leziunea din US poate avea diverse caracteristici morfologice: eroziune; ulcer acut; ulcer cronic. Defectele mucoasei în cazul ulcerelor simptomatice pot fi unice sau multiple.

Ulcerale de stres se dezvoltă, posibil, din cauza hipersecreției gastrice acide, hipotensiunii arteriale sistemice, coagulopatiei din sindromul de stres, defectelor barierei mucoasei gastrice, produse, în principal, prin ischemie.

Ulcerale medicamentoase includ leziuni ulcero-erozive ale mucoasei gastroduodenale secundare utilizării de medicamente, în primul rând AINS. Similar altor forme de US, pot evolua asimptomatic, frecvent se complică cu hemoragie. Medicamentele cu efect ulcerogen provoacă adesea recidiva bolii ulceroase sau realizează susceptibilitatea genetică la aceasta, dar pot provoca și leziuni acute, care se referă la ulcerale simptomatice. **Ulcerale la toxicomani** sunt legate, probabil, de vasoconstricția produsă de cocaină.

US endocrine includ leziunile ulceroase gastrice și duodenale din: sindromul Zollinger-Ellison; sindromul de neoplazie endocrină multiplă; hiperparatireoză. Ulcerele din sindromul Zollinger-Ellison reprezintă 0,5% din totalul ulcerelor, apar din cauza unei hipersecreții de gastrină de origine tumorală, ce antrenează o hipersecreție acidă, care stă la originea ulcerului. În 15 – 30% cazuri sindromul Zollinger-Ellison este una din manifestările sindromului de neoplazie endocrină multiplă, tip I (sindromul Verner) – boală, care evoluează cu afectare adenomatoasă a pancreasului, glandelor paratiroide, hipofizei, suprarenalelor. Ulcerele gastroduodenale la bolnavii cu hiperparatireoză primară se întâlnesc de 10 ori mai frecvent comparativ cu boala ulceroasă în populație; de obicei, sunt cronice, localizate în duoden, evoluează perseverent.

US asociate bolilor organelor interne le putem suspecta când există o relație patogenetică certă în apariția ulcerului cu acutizarea unei boli de fond și se relevă cicatrizarea ulcerului concomitent cu remisiunea patologiei de bază. US în bolile sistemului cardiovascular (ulcere trofice) se pot forma în cadrul decompensării cardiace, al dereglărilor circulației sangvine pe fondul hipertensiunii arteriale, leziunilor aterosclerotice ale aortei abdominale și ramurilor ei viscerale etc. Asocierea US cu bolile cronice nespecifice pulmonare constituie 9 – 30%; rol în declanșarea lor se atribuie hipoxiei și dereglărilor circulatorii. Frecvența ulcerelor hepatogene la bolnavii de ciroză hepatică este de 2 – 6 ori mai mare decât boala ulceroasă în populație; formarea lor se explică prin inactivarea redusă a stimulatoarelor endogeni ai secreției gastrice și dereglările trofice ale mucoasei gastroduodenale secundare hipertensiunii portale. Ulcerele asociate pancreatitei cronice se dezvoltă în insuficiența pancreatică severă și apariția lor se explică prin micșorarea secreției de bicarbonat. US secundare insuficienței renale cronice se relevă în 4 – 12% cazuri, sunt provocate de intoxicația uremică, hipergastrinemia legată de reducerea metabolismului gastrinei în rinichiul inapt.

TABLOUL CLINIC AL BOLII ULCEROASE. Sindromul dureros. Durerea este cel mai tipic semn clinic. Particularitățile durerii ulceroase sunt ritmicitatea, episodicitatea și periodicitatea. Ritmicitatea constă în apariția și dispariția durerii în funcție de ingerarea alimentelor și este diferită în ulcerul duodenal (UD) și în ulcerul gastric (UG). Episodicitatea constă în apariția durerii cu orarul zilnic descris, dar în mai multe zile succesive. Periodicitatea – intercalarea fazelor dureroase cu perioade de remisiune. La pacienții cu UD recidivele apar mai frecvent primăvara și toamna, la cei cu UG – vara și iarna.

Caracteristicile durerii se evaluează după localizare, caracteristicile temporale, legătura cu ingestia de alimente, intensitate, caracter, periodicitate. Durerile precoce, timpurii apar, de obicei, la 0,5 – 1,0 oră după mâncare, treptat cresc ca intensitate, se mențin timp de 1,5 – 2 ore, se micșorează și dispar odată cu tranzițul conținutului gastric în duoden; sunt specifice pentru ulcerele corpului gastric. La afectarea zonei cardiei, subcardiei și a celei fundice senzațiile dureroase apar imediat după ingerarea alimentelor. Durerile tardive apar peste 1,5 – 2 ore după

mâncare, treptat se accentuează, concomitent cu evacuarea conținutului gastric; sunt caracteristice pentru ulcerele regiunii pilorice a stomacului și ulcerele bulbului duodenal. *Durerile „pe foame”* apar peste 2,5 – 4 ore după mâncare, dispar după următoarea alimentație; sunt tipice pentru ulcerele bulbului duodenal și cele ale regiunii pilorice a stomacului. *Durerile nocturne* sunt tipice pentru ulcerul duodenal. Îmbinarea durerilor precoce și celor tardive se observă în ulcerele combinate și multiple. Durerile pot fi calmate de ingestia de alimente în UD și cel piloric sau agravate de ingestia de alimente în ulcerul gastric.

Intensitatea durerii se estimează ca moderată în 50% cazuri și intensivă – în până la 30%, poate depinde de vârstă (mai pronunțată – la persoanele tinere), de prezența complicațiilor etc. *Caracterul* – săcâitor, greu de suportat.

Localizarea durerii în boala ulceroasă este în mare măsură dependentă de situarea ulcerului. Cea mai tipică proiecție a durerii în funcție de localizarea procesului ulceros se consideră: în ulcerele regiunii cardiei și subcardiei gastrice – zona procesului xifoid; în ulcerele corpusului gastric – regiunea epigastrică la stânga de linia mediană; în ulcerele regiunii pilorice a stomacului și în cele duodenale – regiunea epigastrică la dreapta de linia mediană; în ulcerele postbulbare – în spate sau zona subscapulară dreaptă.

Durerile pot iradia în jumătatea stângă a toracelui, spre omoplatul stâng, chiar spre regiunea coloanei vertebrale, segmentul dorsal și lombar ale acesteia. Boala ulceroasă primară, fără complicații, poate evolua fără semne specifice, dar lipsa caracterului tipic al durerilor nu exclude diagnosticul de boală ulceroasă.

Durerea ulceroasă rezultă din interacțiunea mai multor elemente: secreția acidă, starea histologică a mucoasei, tulburările de motilitate gastroduodenală, funcționalitatea receptorilor, mediatorilor și antagoniștilor durerii (endorfine, prostaglandine), starea psihică a pacientului.

Sindromul dispeptic. Pirozizul – prezent în 60 – 80% cazuri, se întâlnește concomitent sau alternativ cu durerea, dar poate preceda boala ulceroasă cu câțiva ani. Este caracterizat de periodicitate. Nu este semn patognomic bolii ulceroase, dar poate fi relevat ca unic semn clinic al bolii.

Erucțiile preponderent acide – semn nespecific, dar întâlnit la ≈50% bolnavi, pot fi asociate cu *hipersalivare*.

În faza de acutizare a bolii sunt posibile *greturi*, uneori urmate de *vome*. Voma adesea însoțește crizele dolore, poate apărea în timpul digestiei. După vomă starea generală se ameliorează, de aceea mulți bolnavi încearcă să-și provoace voma. Din stomac se elimină sucul gastric și, mai ales, acidul în exces. Dacă e dereglată evacuarea gastrică, voma conține alimente ingerate în ajun; în caz de complicații – hemateză (vomă ca „zaful de cafea”).

Constipații se relevă la ≈50% ulceroși, sunt accentuate în faza de acutizare.

Pofta de mâncare, de obicei, este păstrată sau chiar crescută, dar la asocierea durerii intense poate fi scăzută. Este posibilă sitofobia (reținere de la alimentație de teama durerilor). *Scăderea în greutate* și anorexia sunt prezente, mai des, la

pacienții cu UG. Scăderea în pondere poate fi întâlnită și la bolnavii cu UD, fiind cauzată de sitofobie sau de un regim alimentar strict, nejustificat.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul bolii ulceroase se stabilește în baza datelor de anamneză, clinice și paraclinice. Boala ulceroasă trebuie suspectată în cazul prezenței la pacient a durerilor în epigastru, în zona piloroduodenală, în hipocondrul drept și în hipocondrul stâng, legate de ingestia alimentelor, asociate cu grețuri și cu vome. Tabloul clinic poate depinde de localizarea defectului ulceros, de dimensiunile și de adâncimea lui, de funcția secretoare a stomacului și de vârsta bolnavului. Cele mai informative simptome sunt: pentru UD - dureri nocturne, ameliorate după alimentație sau după administrarea de antiacide, posibilitatea de a mânca imediat după vărsături, perforație în anamneză, punctul dureros fix; pentru UG - durerea zilnică, vârsta peste 56 ani, sexul feminin, accentuarea la consumul de alimente.

Examenul obiectiv evidențiază puține date. În majoritatea cazurilor starea de nutriție este bună. Habitusul caracteristic pentru un pacient „ulceros” (subponderal, cu pomeții proeminenți) se depistează rar, în deosebi, în vârsta mijlocie. Palparea abdomenului relevă sensibilitatea epigastrică cu 2 – 3 cm deasupra ombilicului, preponderent la bolnavii cu UG. La ulceroșii duodenali sediul durerii este deplasat cu 1 cm deasupra și la dreapta ombilicului. Zonă de sensibilitate epigastrică mai vastă poate fi depistată la pacienții cu ulcerele mari sau cu complicații (perforație).

DIAGNOSTICUL INSTRUMENTAL. *Fibroesofagogastroduodenoscopia* (FEGDS) este obligatorie pentru confirmarea diagnosticului la pacienții cu UD sau UG suspect. Endoscopic, se evidențiază craterul ulceros cu diverse forme și dimensiuni (fig. 6). Craterul poate fi curat sau pe albul fibrinei se observă un mic c. neg. FEGDS permite diagnosticul cert și caracteristica veridică a defectului ulceros, controlul cicatrizării ulcerului, evaluarea histologică și morfologică a structurii morfologice a mucoasei gastrice, excluderea caracterului canceros al exulcerației. Prezența ulcerului gastric impune biopsia (circa 6 biopiate) din craterul ulceros și din marginea ulcerului efectuată în mai multe zone ale circumferinței cu cercetarea ulterioară histologică a biopiatelor pentru excluderea cancerului gastric. Biopsia ulcerelor duodenale nu se efectuează, dar se realizează prelevarea a nu mai puțin de 5 biopsii ale mucoasei gastrice: câte două din antrumul și fundusul gastric și unul din zona angulară gastrică pentru detectarea infecției cu HP (testul ureazic sau histologic).

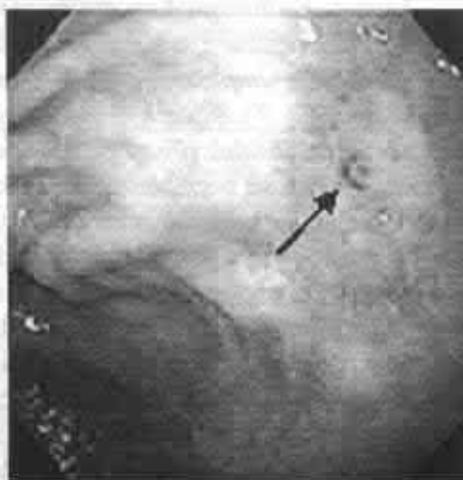


Fig. 6. Tabloul endoscopic al craterului ulceros.

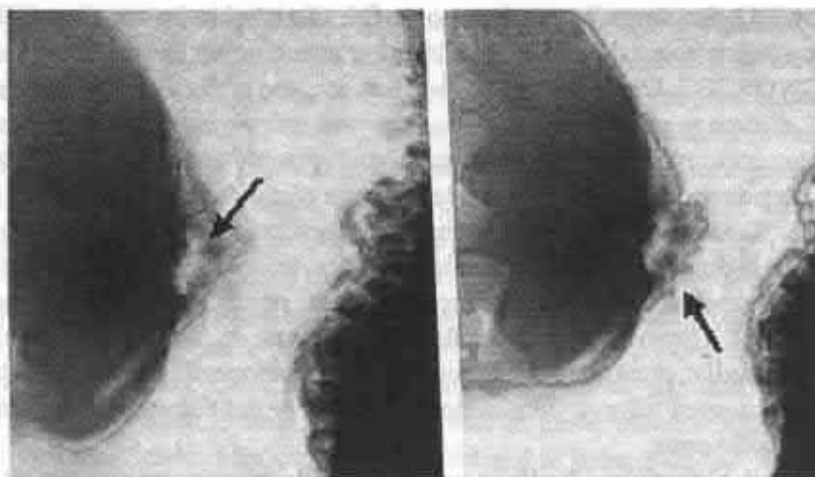


Fig. 7. Examenul radiologic baritat în ulcerul gastric (nișa cu halo infiltrativ și convergența pliurilor)

Metoda radiologică cu dublu contrast permite depistarea defectului ulceros, dar după sensibilitate și specificitate cedează celei endoscopice. Au valoare semnele „directe”: *simptomul „nișei”* – umbra masei de contrast, care a umplut craterul ulceros (fig. 7). Silueta ulcerului poate fi observată în profil („nișa” de contur) sau anfas pe fondul pliurilor mucoasei („nișa” de relief). Ulcerele sub 3 mm în diametru nu se depistează, de obicei, radiologic. Conturul ulcerelor mici este neted și clar. În ulcerele mari configurația devine neuniformă din cauza dezvoltării țesutului granulos, acumulării de mucus, de cheaguri de sânge. „Nișa” de relief are forma rotundă sau ovală din acumularea durabilă a masei de contrast pe suprafața internă a stomacului sau duodenului. Semnele indirecte – convergența pliurilor, deformarea cicatriceală a organului, prezența lichidului în stomac pe foame, tranzit accelerat al masei de contrast în zona ulcerului etc.

Radiologic, UD se manifestă prin prezența nișei, pliurile duodenale sunt lărgite, bulbul duodenal este frecvent deformat, „în trifoi” pot fi pseudodiverticuli, îngustarea lumenului duodenal, ceea ce face dificilă descoperirea ulcerului. UG apare sub forma nișei Haudek, caracterizată printr-un plus de umplere în afara conturului gastric în partea superioară a căruia există încarcerat aer. Pliurile sunt convergente, iar unele peristaltice interesează și nișa (trec prin nișă). Pentru nișa benignă sunt caracteristice următoarele semne radiologice: 1) linia Hampton, care constă într-un contur radiolucenț extrem de subțire, care separă substanța baritată din stomac de substanța baritată din nișă; 2) gulerul (coletul) nișei – imaginea edemului mucoasei gastrice înconjurătoare, prezent în stadiul acut al ulcerului și care apare ca o bandă mai puțin opacă situată între lumenul gastric și nișă; 3) gura ulcerului – zona de inflamație, care depășește craterul ulcerului. Metoda radiologică, îndeosebi, cu dublu contrast depistează ulcerele gastrice în peste 90%. La ulcerul malign nișa nu iese din conturul gastric, pliurile sunt voluminoase

se și se opresc la distanță de nișă printr-o îngroșare terminală: „pliurile în măciucă”, marginile sunt neregulate, cu infiltrație evidentă în jur – „nișă în lacună”.

Aprecierea infecției cu *Helicobacter pylori* Actualmente infecția cu HP se consideră factor etiopatogenic major în boala ulceroasă, care se asociază cu această infecție în peste 80% dintre cazuri. În diagnosticul infecției cu *H. pylori* pot fi aplicate metode directe (endoscopie cu biopsie și test rapid cu uree sau cultură) sau un test global: respirator, serologic. În practică sunt necesare 2 – 3 biopsii din antrum pentru testul rapid cu uree și cercetări morfologice: histologie. Serologia în scopul depistării anticorpilor anti-HP clasa Ig G în serul sangvin poate fi utilizată numai după 6 luni de la sfârșitul tratamentului de eradicare, criteriul de eficacitate fiind scăderea titrului de anticorpi cu peste 50%, în comparație cu o serologie practică înainte de tratament. Diagnosticul infecției HP se face cu metode de detectare directă a bacteriei sau a produselor metabolismului ei (tab. 2).

Tabelul 2

METODE DE DIAGNOSTIC AL INFECȚIEI CU *H. PYLORI*

Metoda diagnostică	Indicațiile principale	Sensibilitate, %	Specificitate, %
Histologică, citologică	Diagnostic	98	95
Bacteriologică	Sensibilitatea HP la antibiotice	80 – 90	95
Testul rapid la urează	Diagnostic rapid, de rutină, în sala de endoscopie	90	90
Serologică	Screening și diagnostic în situații speciale	90	90
Testul antigen HP din materii fecale	Diagnosticul HP până la tratament și pentru confirmarea eradicării	95	90
Testul respirator cu uree marcată cu C ¹³	Pentru confirmarea eradicării	95	100
Reacția PCR de determinarea HP în fecale	Diagnostic; determinarea moleculară a tip. HP, în special rezistente la antibiotice	<80	100

Tabelul 3

**RECOMANDĂRILE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL INFECȚIEI
CU *HELICOBACTER PYLORI* PROPUSE DE GRUPUL EUROPEAN
DE STUDIERE (Consensusul Maastricht-III, 2005)**

Diagnosticul până la tratamentul de eradicare:
<p>*<i>Cercetarea serologică</i> (determinarea conținutului anticorpilor anti-HP clasa Ig G în ser) poate fi utilizată în calitate de test diagnostic pentru HP în următoarele situații: ulcere cu hemoragie, atrofie gastrică, MALT-limfom gastric, indicarea IPP și antibioticelor. Această poziție este actuală în legătură cu faptul că IPP sunt principalele surse ale rezultatelor fals-negative pentru toate testele de diagnostic al HP, cu excepția testului serologic, și administrarea acestora trebuie să fie întreruptă minimum cu 2 săptămâni până la efectuarea altor teste.</p>
<p>*<i>Determinarea Ag-HP în materiile fecale</i> îndeplinește aceleași cerințe, ca și testul respirator cu ureea marcată pentru diagnosticul HP, mai ales, în cazul folosirii strategiei "test and treat".</p>
<p>*<i>Testele invazive, în particular, testul ureazic rapid cu biopsatul mucoasei gastrice</i> – pozitivitatea lui în biopsatul preluat la endoscopia primară la pacienții fără teste preliminare neinvazive sau fără tratament prealabil este suficientă pentru inițierea tratamentului de eradicare</p>
<p>* <i>Cercetarea microbiologică pentru determinarea sensibilității tulpinilor HP la claritromicină</i> – efectuarea acestei cercetări se recomandă doar atunci când claritromicina se utilizează în prima linie de terapie în zonele geografice corespunzătoare și populație cu rezistența primară a tulpinilor HP la claritromicină de 15 – 20%, de asemenea, în caz de două tentative de tratament inefficient. Dacă în cazurile enumerate posibilitatea determinării sensibilității bacteriei lipsește, acest antibiotic nu trebuie să se utilizeze.</p>
<p>* <i>Cercetarea microbiologică pentru determinarea sensibilității tulpinilor HP la metronidazol</i> trebuie efectuată pentru stabilirea nivelului regional de rezistență până la recomandarea metronidazolului în calitate de component al liniei I de eradicare.</p>
Tratamentul infecției cu HP:
<p>* Componenta terapiei de linia I rămâne precedentă: IPP + claritromicină + amoxicilină (sau metronidazol), când rezistența primară a tulpinilor HP la claritromicină în zona dată este mai mică de 15 -20%. Dar s-a stabilit că are o oarecare prioritate utilizarea metronidazolului în locul amoxicilinei în zonele în care extinderea rezistenței la metronidazol constituie < de 40%.</p>
<p>* S-a realizat un acord privind durata tratamentului de eradicare a HP: regimul de 14 zile este prioritar comparativ cu cel de 7 zile în planul succesului tratamentului (crește frecvența eradicării cu 12%)</p>
<p>* Quadriplaterapia pe baza preparatelor de bismut poate fi utilizată ca alternativă a schemei de linia I.</p>
<p>* În calitate de linia II de tratament rămâne a se considera cea mai bună quadriplaterapie pe baza preparatelor de bismut.</p>

* La două tentative nereușite de efectuare a diferitor cursuri de eradicare se recomandă efectuarea cercetării microbiologice pentru studierea sensibilității tulpinilor HP la antibiotice

Evidența după tratament:

* După efectuarea cursului de terapie de eradicare a HP pentru evaluarea eradicării, ca odinioară, se recomandă testul respirator cu uree marcată cu C¹³. La imposibilitatea aplicării lui se recomandă testul de laborator de determinare a antigenului HP din materiile fecale, de preferință – cu utilizarea anticorpilor monoclonali. Această cercetare se efectuează nu mai devreme decât peste 4 săptămâni după încheierea tratamentului de eradicare.

ULCERUL GASTRODUODENAL ASIMPTOMATIC. Ulcerul evoluează cu o alternanță de acutizări lezionale, care pot fi simptomatice și asimptomatice. Peste 30% dintre ulcere sunt asimptomatice. Dintre ulcerele complicate cu perforație 33% nu au manifestări dureroase în antecedente. Peste 50% dintre ulcerele la consumatorii de AINS și la bolnavii cu patologia coronariană sunt nedureroase. 18 – 50% dintre pacienții cu ulcere sunt descoperiți cu ocazia unei hemoragii. Ulcerele indolore sunt mai frecvente la persoanele de peste 65 de ani (35%). Recidivele unui ulcer deja cunoscut pot fi, de asemenea, asimptomatice. Un crater ulceros poate rămâne deschis mai multe luni, fără a da simptome sau complicații.

COMPLICAȚIILE ulcerului pot fi divizate în doua grupe: *acute, cu risc vital* (hemoragia și perforarea) și care *apar treptat, evoluează cronic* (penetrarea, stenoizarea piloroduodenală și malignizarea) (tab. 4).

Hemoragia gastroduodenală se dezvoltă la 10 – 15% dintre bolnavii ulceroși și predomină la bărbați (80%); poate fi de trei tipuri: unimomentană, ce se cupează repede; recidivantă, care se repetă de câteva ori pe parcursul a 24 ore; continuă. Se evidențiază trei grade de hemoragie: **gradul I** (ușoară), starea pacientului este practic satisfăcătoare, tegumentele – palide, tahicardie (100 băt./min), tensiunea arterială normală sau ușor scăzută, hematocritul ≈35%, deficitul de volum al sângelui circulant – până la 20% (de la 500 la 1000 ml); **gradul II** (moderată): se determină tegumente foarte palide, colaps hemoragic cu pierdere de cunoștință, vomă sangvinolentă repetată, melenă, tahicardie (peste 100 băt./min), puls slab, tensiunea arterială scăzută, hematocritul 25 – 30%, deficitul de volum al sângelui circulant – până la 30% (de la 1000 la 1500 ml); **gradul III** (gravă), hemoragia – profuză și continuă, starea generală este foarte gravă, pierderea cunoștinței, transpir rece, sete, prezența scaunului cu sânge, pulsul: 130 – 140 băt./min, slab, filiform, tensiunea sistolică < 70 mm Hg, hematocritul – mai mic de 25%, deficitul de volum al sângelui circulant: 30% – 50% (de la 1500 la 2500 ml).

Tabelul 4

COMPLICAȚIILE ULCERULUI GASTRODUODENAL

(după Lapina T., 2003)

Complicații	Incidență, %	Tablou clinic
Hemoragia	10 – 15	Vomă cu sânge în „zăț de cafea”, melenă, simptome generale de hemoragie acută
Perforația	6 – 20	Manifestarea tipică este durerea acută „de cuțit” în epigastru, semnele de pneumoperitoneu și peritonită
Penetrarea	15	Tabloul clinic depinde de profunzimea penetrării și organul afectat
Stenoza bulbului duodenal	6 – 15	Vomă cu alimentele ingerate în ajun, regurgitații, scădere în pondere

Penetrarea ulcerului în organele adiacente decurge în trei stadii: 1) stadiul de penetrare (necroză) a ulcerului peste toate straturile peretelui stomacului sau duodenal; 2) stadiul de aderare fibrotică cu organul adiacent; 3) stadiul penetrării propriu-zise în organul adiacent.

Ulcerule localizate în peretele posterior și lateral al bulbului duodenal și ulcerule postbulbare penetrează, de obicei, în capul pancreatic, căile biliare, ficat, ligamentul hepato-gastric sau duodenal, intestinul gros. Ulcerule gastrice penetrează în corpul pancreatic și în omentul mic. Manifestările clinice în cazul penetrării ulcerului gastroduodenal sunt proporționale cu profunzimea penetrării în organul afectat. Durerea devine permanentă, intensivă, dispare legătura cu ingerarea alimentelor, iar administrarea antiacidelor nu cupează durerea. Apare greață, vomă, semne de periviscerită, infiltrat inflamator în zona de penetrare. La penetrarea în pancreas durerea din epigastru iriază în regiunea lombară, poate fi de tip „cingătoare”, se intensifică după alimentare și în timpul nopții, nu se cupează cu spasmolitice. La penetrarea în omentul mic durerea din epigastru iriază sub rebordul costal drept, iar la penetrare în mezenterul intestinului subțire (ulcer postbulbar), durerea din epigastru iriază în regiunea ombilicului și în hipogastru. Ulcerul regiunii cardiale și subcardiale a stomacului, pătrunzând spre diafragmă, provoacă iradierea durerii în sus și spre stânga, uneori, imitând stenocardia.

Perforarea ulcerului gastroduodenal se atestă în $\approx 10\%$ cazuri. Mai frecvent, perforarea se înregistrează la bărbați (10 : 1). Perforarea UD predomină la vârsta tânără, iar a UG – la vârsta înaintată. În 90 – 95% cazuri ulcerule perforante se localizează pe peretele anterior al stomacului și duodenului și numai în 5 – 10% cazuri – pe peretele posterior. Perforarea UD se depistează în 60 – 70% cazuri, iar a ulcerului gastric – în 30 – 40%. Clinica perforării ulcerului se instalează acut, apare brusc o durere tip „lovitură de cuțit”, continuă, localizată inițial în epigastru, apoi, răspândindu-se difuz pe abdomen. În 30 – 40% cazuri durerile iriază sub omoplat, supraclavicular, în umăr (din dreapta: ulcerule piloroduodenale, din

stânga – ulcerele gastrice). Un alt simptom caracteristic este defansul musculaturii abdominale. Semnele generale care se atestă în perforația ulcerului sunt grețuri, vomă reflexă, transpir rece, respirație superficială și frecventă, subfebrilitate (inițial), apoi febră până la 38 – 39°C. Este caracteristică poziția bolnavului: pe spate sau în decubit cu picioarele flexate și aduse spre abdomen, fața suferindă.

Obiectiv, se determină pozitive semnele peritoneale, abdomenul nu participă în actul de respirație. Diagnosticul perforării ulcerului gastroduodenal este confirmat de examenul radiologic de ansamblu al abdomenului (se determină aer liber în cavitatea abdominală).

Există situații când perforația este mică și acoperită rapid de peritoneu – *perforare acoperită*. Debutul este tot violent, cu contractură abdominală, însă cu evoluție spre un abces localizat (mai frecvent – abces subfrenic); durerea rămâne localizată; bolnavul are frisoane și febră; prezintă starea generală și semnele de laborator ale unei supurații. Mai târziu, acest abces poate evolua spre resorbție cu procese aderențiale sau se poate rupe și provoca o peritonită generalizată.

Stenoza este o complicație a bolii ulceroase depistată în 6 – 15 % cazuri. Ulcerele recente, mai ales cele care apar la tineri, se pot vindeca fără să lase cicatrice importante. Ulcerele cronice, mai ales cele caldase, se vindecă tardiv, prin procese cicatriceale însemnate, care pot provoca stenozări la nivelul stomacului, pilorului sau al duodenului. Acestea sunt *stenozele cicatriceale* sau *organice*. Mai pot exista și stenozări apărute în timpul acutizării și datorate unor spasme prelungite sau unui edem mai persistent la nivelul orificiului piloric – *stenozele funcționale*. Stenozele funcționale au o simptomatologie mai moderată: senzație de plenitudine, vărsături alimentare sau acide, balonări, eructații. Simptomele cedează spontan în câteva zile sau dispar după administrarea unor medicamente antispastice, recomandate înainte de examenul radiologic, pentru a putea diferenția o stenoză funcțională de una organică. Stenozele organice sunt *mediogastrice*, *pilorice* și *duodenale*. Stenoza mediogastrică apare în ulcerele miciei curburi a stomacului, când procesul de cicatrizare poate provoca îngustări, care la examenul radiologic dau imagini caracteristice de stomac „în ceas de nisip”, „stomac biloculat”, de stomac „în melc” sau ca o „pungă de tutun”. Stenozele organice ale pilorului și ale duodenului se caracterizează prin tabloul clinic al *stenozei pilorice*. Bolnavul are dureri epigastrice cu caracter continuu și acuză o senzație de plenitudine, afirmă că „nu se golește stomacul”, are grețuri, eructații, regurgitări alimentare cu gust acru. Vărsăturile ușurează starea pacientului și bolnavii le provoacă singuri. Pe măsură ce stenoza progresează, vărsăturile devin mai abundente și conțin resturi de alimente consumate cu 6 – 12 ore sau chiar cu 2 – 3 zile înainte; bolnavul nu se mai poate hrăni decât cu lichide, slăbește, se deshidratează, acuză sete, devine oliguric, starea generală se alterează, apar semne de alcaloză (pierde HCl); poate să se instaleze o uremie extrarenală. Examenul obiectiv relevă bolnavul slăbit, astenic.

Pentru precizarea diagnosticului metoda cea mai bună este examenul radiologic, care evidențiază un stomac dilatat, cu mult lichid de secreție pe nemâncate,

cu aspect de „fulgi care cad”, uneori cu resturi alimentare. Substanța de contrast se depune la fund, creând un aspect de farfurie; peristaltismul stomacului este viu, iar prezența antiperistaltismului este considerată ca un semn sigur de stenoză. Examenul radiologic se face repetat, la diferite intervale de timp, pentru că poate arăta prezența bariului în stomac până la peste 24 de ore.

Malignizarea. În unele cazuri ulcerul benign al stomacului se poate maligniza, mai ales la localizare în porțiunile orizontale ale micii curburi, în antrum și pe marea curbură. Ne vom gândi la posibilitatea cancerizării ulcerului gastric, când se modifică simptomele caracteristice: dispare periodicitatea și ritmicitatea durerii, ingestia de alimente nu ușurează totdeauna durerile (foamea dureroasă nu este, deci, caracteristică), uneori alimentele chiar agravează durerile, care sunt mai difuze, localizate (de obicei, mezogastric și în hipocondrul drept). Tulburările dispeptice (inapetența, grețuri, vărsături) sunt relativ frecvente, bolnavul slăbește, devine anemic. Examenul sucului gastric ne arată prezența anacidității. Radiologic, alături de nișă, predomină semnele indirecte (convergența pliurilor până în apropierea nișei, incizura mării curburi în dreptul unei nișe a micii curburi, retracția micii curburi). De asemenea, cu ajutorul examenului radiologic putem diferenția nișa benignă de cea malignă. Astfel, nișa benignă se proiectează în afara curburii gastrice, iar cea malignă – în interiorul conturului gastric (nu iese din contur). Nișa benignă este rotundă, ovoidă, cu baza netedă, iar cea malignă – neregulată, cu baza largă, nodulară. Pliurile gastrice converg până la nișă în forma benignă și rămân la distanță, fiind neregulate, în nișa malignă. Pentru precizarea diagnosticului se va recurge la FEGDS, citologie exfoliativă, biopsie dirijată, intervenție chirurgicală.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Principalele probleme de diagnostic diferențial apar în caz de *dispepsia ulceroasă fără ulcer* (*ulcer-like non-ulcer dyspepsia*), care are același tablou clinic și comportament secretor ca și ulcerul, dar cu absența leziunii morfologice.

Gastrita cronică – boală cu evoluție mai capricioasă, în care durerea nu are periodicitate și ritmicitate. Examenul sucului gastric arată hipoaciditate sau normoaciditate și mucus în cantitate mare, iar la examenul radiologic lipsesc nișa și modificările cicatriceale, apărând doar modificări ale pliurilor mucoasei.

Colecistita cronică este mai frecventă la femei. Se manifestă cu dureri fără periodicitate, declanșate de alimente grase, prăjite, de ouă. Localizarea predominantă a durerii: în hipocondrul drept și iradierea – în epigastru și, mai ales, spre spate și umărul drept. Durerile nu sunt calmate de antisecretorii și antiacide.

Duodenita, de altfel, poate însoți ulcerul duodenal. Bolnavii cu duodenită prezintă o hipersecreție acidă. Examenul histologic al țesutului din biopsia realizată în timpul fibroduodenoscopiei arată infiltrații cu mononucleare și ulceratii microscopice. Tabloul clinic este foarte asemănător cu cel al ulcerului. Totuși, duodenita nu are sezonalitate, mai rar apare periodicitate, etc.

Sindromul Zollinger-Ellison – gastrinoma – este o tumoare ce secretă un hormon de tip gastrină, care stimulează secreția gastrică acidă, responsabilă de apari-

ția ulcerului. Recent s-a stabilit că la 70 – 80% bolnavi gastrinomul se depistează în peretele duodenal, mai rar – în pancreas, la 60% – multifocal. Se manifestă prin ulcere peptice duodenale (rareori gastrice) solitare sau multiple, cu localizare postbulbară, refractare la tratament, cu recidive postoperatorii, asociate de diaree pe fondul secreției acide enorme. Durerea este epigastrică, mai intensă ca în boala ulceroasă, cu durată mai îndelungată. Administrarea de secretină, care la individul normal inhibă eliberarea de gastrină, în această boală crește gastrinemia. Asocierea hiperacidității bazale cu hipergastrinemie (200 – 10000 ng/l la norma <150 ng/l) presupune gastrinomul. Tratamentul este chirurgical (gastrectomie), extirparea tumorii fiind aproape imposibilă.

Neoplasmale gastrice și pancreatice pot avea în comun cu ulcerul sindromul dureros. Cancerul gastric relevă probleme particulare de diagnostic, inclusiv, endoscopic, având în vedere posibilitatea reepitelizării craterului malign. Diagnosticul diferențial impune efectuarea examenelor morfologice și biotice cu supravegherea endoscopică până la vindecarea leziunii, apoi – dinamic.

Urmează a fi diferențiat ulcerul gastroduodenal de *bolile vasculare* (sindromul de ischemie mezenterică), de *boala Crohn duodenală*, *pancreatita cronică*, *colecistopatii*, *intestinul iritabil* etc.

EVOLUȚIE. În perioadele de acutizare, craterul ulceros se poate cicatriza în mod spontan, la 4 săptămâni în 40 – 75% dintre cazuri. Sub tratament medical cu antisecretorii durerile dispar în câteva zile, iar cicatrizarea craterului este obținută în 75 – 90% cazuri. Recidivele ulceroase survin după cicatrizarea ulcerului în 60 – 85% cazuri, în timp de un an, dacă nu a fost efectuată terapia antibacteriană (de eradicare a *Helicobacter pylori*) corectă. Factorii asociați recidivelor rapide sunt vârsta, sexul masculin, tabagismul.

TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRIC ȘI DUODENAL

În faza de acutizare a ulcerului *regimul* – crușător, cu excluderea efortului fizic (dieta nr. 1b se indică în condițiile regimului de semirepaus la pat) și cu evitarea stresului emoțional. Se fac recomandări pentru schimbarea modului de viață. Excluderea consumului de alcool, de cafea și a fumatului. **Alimentația dietetică:** ritmică (ultima masă nu mai târziu decât cu 3 ore până la culcare), fracționată (5 – 6 ori/zi), mecanic, termic și chimic crușătoare, cu excluderea intoleranțelor individuale și a alimentelor care provoacă sau accentuează manifestările clinice ale bolii; valoare fiziologică completă, cu mărirea cotei de proteine fiziologic valoroase, cu conținut normal de lipide, cu micșorarea cotei de glucide ușor asimilabile și cu scăderea cantității de sare de bucătărie. Se indică succesiv dieta nr. 1b, I (variante pasată sau nepasată) după Pevzner.

Tratamentul medicamentos

Principiile farmacoterapiei bolii ulceroase:

- tratamentul este similar la pacienții cu ulcer gastric și duodenal;
- necesitatea terapiei antisecretorii de bază;
- alegerea preparatului antisecretor, ce ar menține pH-ul gastric >3 – 4 circa;
- prescripția preparatului antisecretor cu o doză strict determinată;

- durata terapiei antisecretorii în funcție de termenul cicatrizării ulcerului;
- tratamentul de eradicare a HP la bolnavii HP-pozitivi;
- controlul obligatoriu al eficacității tratamentului antiHP după 4 – 6 săptămâni;
- tratament repetat pentru infecția cu HP, dacă cel anterior a fost ineficace;
- tratament antirecidivant cu preparat antisecretor la bolnavii cu ulcer non-HP;
- influența asupra factorilor de risc a răspunsului negativ la tratament (înlocuirea AINS cu paracetamol, inhibitori selectivi ai COX-2).

Clasificarea medicamentelor antiulceroase (A. Oproiu, 1999)

Medicația care anulează sau diminuează factorii agresivi:

1. Medicația antisecretorie:

- blocarea receptorilor de membrană pentru stimulentele secreției acide:
 - blocarea receptorilor gastrinici (*proglumid*);
 - blocarea receptorilor H₂ histaminici (*cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, roxatidina*);
 - blocarea receptorilor muscarinici M₃ (*pirenzepina, telenzepina*);
- blocarea mesagerilor secundari:
 - inhibarea adenilciclazei (*derivații sintetici de prostaglandină*);
 - inhibarea canalelor de Ca⁺⁺ (*verapamil, diltiazem, nifedipină*);
 - blocarea pompei de protoni (*omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol*);
 - blocarea mecanismelor centrale (*antidepresive*).

2. Tratamentul anti *H. pylori* (*antibiotice, antibacteriene*).

3. Medicația antiacidă (*hidroxid de magneziu și de aluminiu etc.*).

Medicamente care stimulează factorii de apărare:

- medicamente care stimulează secreția de mucus și bicarbonat (*carbenoxolon, caved's*);
- medicamente care formează pelicula de protecție: *subcitrât coloidal de bismut (de-nol), sucralfat*.

Medicamente cu acțiune mixtă.

Antiacidele sunt divizate în *absorbabile și neabsorbabile*. Din grupul de antiacide absorbabile fac parte: *bicarbonatul de sodiu, calciul carbonat precipitat, magneziul carbonat*. Aceste preparate nu au găsit întrebuințare largă în practica terapeutului din cauza efectului de scurtă durată și a consecințelor secundare (creșterea acidului lactic și a bazelor). Antiacidele neabsorbabile se folosesc în clinica modernă mai frecvent. Din ele vom enumera: *almagel A și almagel neo, maalox, fosfalugel, megalac, gelusil-lac, magaldrat, etc.* Pentru toate aceste preparate este comună prezența aluminiului. Ele absorb HCl, formând complex de bufer, fixează acizi biliari din stomac și acționează pentru o perioadă mai lungă.

Pentru ambele grupe de antiacide se pot menționa unele aspecte. Acțiunea principală constă în neutralizarea HCl din stomac și inhibarea conversiei pepsinogenului în pepsină; cele ce conțin aluminiu fixează sărurile biliare și lizolecitina și stimulează angiogeneza în mucoasa lezată. Acțiunea este de scurtă

durată: 2 – 3 ore, de aceea pentru menținerea în stomac unui pH relativ constant se indică 6 – 7 prize pe zi, preferabil sub formă de soluție. Durata tratamentului: circa 4 – 6 săptămâni. Efectele secundare: diaree (magneziul), constipații (alumi- niul). Antiacidele fixează și reduc absorbția unor medicamente: cimetidină, rani- tidină, teofilină, digoxină, antiinflamatorii nesteroidiene, sorbifer, etc. Compușii de bază de aluminiu și magneziu pot deveni toxici la bolnavii cu insuficiență renală. Aluminiul în doză mare este neurotoxic.

Medicamentele antiselectorii (fig. 8). **Anticolinergicele** din aspect istoric sunt primele antiselectorii folosite în tratamentul ulcerului gastric și duodenal. Anticolinergicele se divizează în selective și neselective.

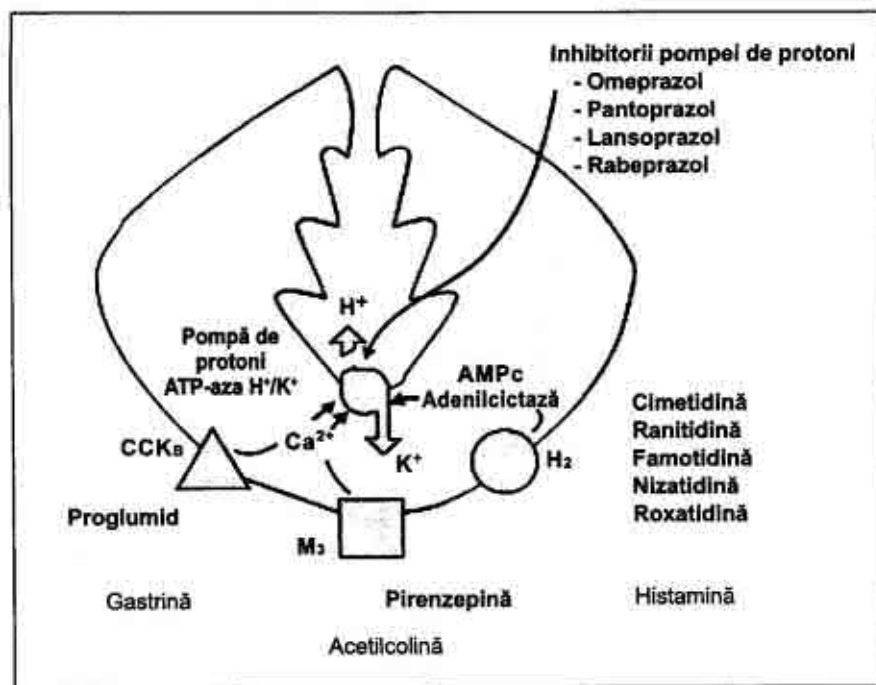


Fig. 8. Medicamentele antiselectorii și mecanismul lor de acțiune pe celula gastrică

Atropina este reprezentantul natural al celor neselective; blochează recepto- rii colinergici din stomac și din alte organe. Mai frecvent se utilizează *atropina sulfatis*, *platifilina*, *metacina*. Nu se indică în tratamentul ulcerului gastric și du- odenal cu reflux gastroesofagian. Durata tratamentului: 4–6 săptămâni, iar rata de vindecare: 60 – 70%. Efecte adverse (uscăciunea cavității bucale, retenție de urină, creșterea viscozității secretului bronșic, scăderea presiunii sfincterului eso- fagian inferior, dereglări de vedere) limitează administrarea medicamentului.

Anticolinergicele selective blochează selectiv receptorii M_3 ai celulelor pa- rietale gastrice provocând inhibarea producției HCl. *Pirenzepina* (*gastrozepina*)

nu influențează motilitatea gastrică și esofagiană. Se indică în ulcer duodenal și gastric cu reflux gastroesofagian. Gastrozepina poate fi asociată cu blocanți ai receptorilor H_2 histaminici în cazurile de hipersecreție de HCl (sindromul Zollinger-Ellison), în ulcerele rezistente la tratamentul cu antagoniștii receptorilor H_2 . Doza este de 100 – 150 mg/zi. Durata tratamentului: 4 – 6 săptămâni, rata de vindecare 65 – 90%. În această grupă se include un analog al pirenzepinei, care este de 10 – 25 ori mai activ – *telenzepina* (doza 3 mg/zi).

Antagoniștii receptorilor H_2 inhibă secreția de HCl prin blocarea receptorilor H_2 histaminici de pe membrana celulei parietale. Aceste medicamente se administrează per os, dar la necesitate se pot introduce și intravenos (ranitidina și famotidina). Concentrația serică maximă este la 1 – 3 ore de la administrare. Traversează bariera hematoencefalică și se elimină pe cale hepatică și renală. *Cimetidina* posedă multiple efecte adverse: ginecomastie, disfuncție sexuală, idiosincrazie, polimiozite, nefrită interstițială, febră, supresie medulară, trombocitopenie, neutropenie, anemie, pancitopenie, bradicardie, hipotensiune arterială, agitație, confuzie, somnolență, amețeli, hepatită colestatică. *Ranitidina* este de 5 ori mai activă decât cimetidina. În doze de 150 mg de 2 ori pe zi scade secreția bazală de HCl cu 69%. Doza: 300 mg/zi, în 2 prize sau o singură priză seara. Durata acțiunii 12–24 de ore. Nu posedă proprietăți antiandrogene. Efecte similare cu ranitidina au și roxatidina, nizatidina. *Nizatidina* (*nizotin*) se administrează în doză de 300 mg seara sau 150 mg de 2 ori de zi. Durata tratamentului: 4 – 8 săptămâni. Efectele secundare: cefalee, diaree, astenie, constipație, grețuri. *Famotidina* (*quamatel, ulfamid*) – generația a treia; este de 2 ori mai activă decât ranitidina, deci – de 4 ori mai activă ca cimetidina. Generația a patra – *roxatidina*; este de 6 ori mai activă decât cimetidina și aproximativ egală ca acțiune cu ranitidina. Roxatidina în doza 150 mg/zi corespunde cu 300 mg ranitidină. Se administrează în doza de 150 mg într-o singură priză, seara. Această doză inhibă secreția nocturnă de HCl cu 75% – 85%. Efecte adverse ale roxatidinei: cefalee, diaree, constipație, astenie, grețuri.

Inhibitorii pompei de protoni sunt cele mai active antisecretorii. Medicamentele din această clasă inhibă etapa finală a secreției de HCl, indiferent de stimulul inițial (fig. 9). Acest mecanism a fost definit pompa de acid sau H^+/K^+ -ATP-aza. Preparatele din această grupă inhibă HCl în proporție de circa 90%, cu efect ce durează peste 24 ore. La o săptămână după încheierea tratamentului inhibarea HCl este de 20 – 26%. Omeprazolul, lansoprazolul, pantoprazolul, esomeprazol, rabeprazolul sunt principalii inhibitori ai pompei de protoni.

Inhibitorii pompei de protoni sunt piridine slab protonabile, cu $pK_a \sim 4,0$ la omeprazol, lansoprazol, pantoprazol și $\sim 5,0$ la rabeprazol. IPP sunt cumulați selectiv în canalicule secretante ai celulei parietale. Pe suprafața enzimei ei suferă conversia (catalizată de acid) în substanțe reactive – sulfenamid tiofilic sau acid sulfenic (care permanent are cationi). Rata conversiei variază în funcție de poziție, pK_a și alte detalii structurale: rabeprazolul > omeprazolul = lansoprazolul > pantoprazolul. Forma activă a IPP reacționează cu cisteina de pe suprafața

enzimei, ducând la inhibiția covalentă a enzimei prin formarea legăturii disulfidice. Grupul sulfhidril al cisteinei 813 din partea luminală a lanțului α al H^+/K^+ -ATP-azei are un rol crucial în inhibiția enzimei. Formarea cisteinsulfenamidei duce la blocarea canalelor ionice implicate în eliberarea H^+ (H_3O^+). Creșterea pH-ului intragastric provoacă creșterea nivelului de gastrină în ser, stimulând eliberarea histaminei din celule enterocromofin-like. Histamina activează celulele parietale, stimulează RNA (mesagerul subunității α al H^+/K^+ -ATP-azei), inducând sinteza lanțului α al pompei de protoni. Inserarea lanțului α , nou sintetizat, în membrana apicală "frânează" efectul inhibitor al IPP.

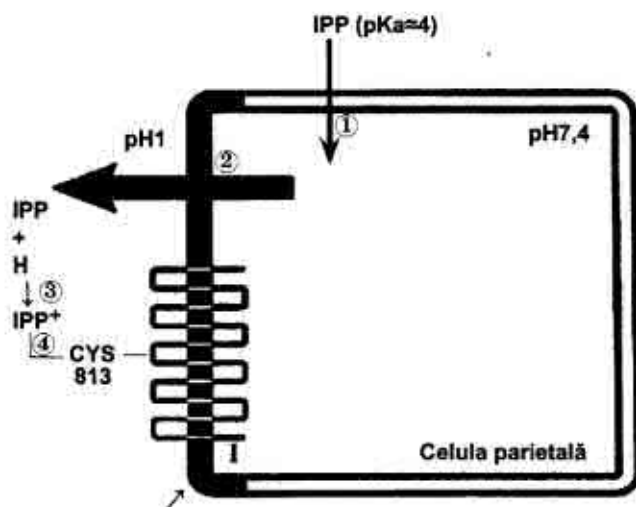


Fig. 9. Mecanismul acțiunii inhibitorilor pompei de protoni

Primul pas – pătrunderea în celula parietală

Al doilea pas – intrarea în canaliculele secretante ale celulei parietale, unde $pH=1$ sau mai puțin.

Al treilea pas – ionizarea inhibitorului de la sulfenamidul cationic (IPP^+), care duce la concentrarea drogului.

Al patrulea pas – formarea legăturii covalente cu cisteina (CYS) din poziția 813 a lanțului α , apariția cisteinsulfenamidei, care blochează pompa de protoni. (Feldman M. 1998)

Necesitatea acumulării și activării IPP induce întârzierea instalării efectului de inhibiție. Restabilirea secreției acide, la fel, este întârziată din cauza formării legăturilor covalente între IPP și enzimă și depinde de turnoverul proteinelor pompei și reversibilității biologice al legăturilor disulfide. Sunt necesare 24 – 48 ore pentru restabilirea capacității maxime de secreție de acid. IPP au eficiență maximă când celula parietală este stimulată a secreta acid, de aceea acest medicament este necesar de administrat numai înainte sau în timpul mesei și să nu fie folosit concomitent în combinație cu H_2 -blocați, prostaglandine sau alți agenți antisecretori. Fiindcă secreția acidă este stimulată cu maximă eficacitate după o perioadă de post mai mare (8 ore, noaptea), IPP este preferat să fie administrați înaintea primei mese a zilei.

Inhibitorii pompei de protoni acționează direct asupra *Helicobacter pylori* (mecanismul exact de acțiune nu este clar). IPP blochează activitatea ureazică a *Helicobacter pylori* și inhibă bacteria prin mecanisme ureaz-independente.

Omeprazolul. Doza terapeutică este 20 – 40 mg/zi în 2 prize sau doza unică 40 mg/zi. La doza de 20 mg/zi după 2 săptămâni de tratament se asigură vindecarea ulcerului în 63 – 83% cazuri, după 4 săptămâni – în 90 – 97%, la

8 săptămâni – ajungând până la 100%. În doza 40 mg/zi (doză unică) vindecarea ulcerului duodenal gastric este aproape de 100% în timp de 4 săptămâni. *Lansoprazolul* (*aprazol, zollipak, lansoprol*) structural se aseamănă cu omeprazolul. Se administrează în capsule enterosolubile. Doza zilnică este de 30 mg, administrată dimineața și seara timp de 2 – 4 săptămâni pentru ulcerul duodenal și 4 – 8 săptămâni - pentru ulcerul gastric. Inhibiția secreției de HCl este de 80% după doza inițială și 90% după 7 zile de tratament cu aceeași doză. Lansoprazolul inhibă și secreția de pepsină cu 67 – 88%, la administrare seara. Interes prezintă un nou IPP – *esomeprazol*, care este L-izomerul omeprazolului, primul și, actualmente – unicul IPP care există ca izomer optic pur, produs al unei tehnologii speciale. Esomeprazolul se deosebește de alți IPP, fiind monoizomer, el posedă priorități în bioactivitate. Doza zilnică: 20 mg de 2 ori/zi. *Rabeprazolul* posedă mai multe priorități față de alți IPP: atinge activitate maximă la 5 min de la incubare și nivelul pH-ului optim pentru eradicarea infecției HP – în prima zi de tratament, ceea ce permite folosirea mai amplă a acțiunii antibioticelor; după suspendare secreția activă acidă în stomac se restabilește peste 2–5 zile; bioaccesibilitatea este constantă; interacționează cu fermenții sistemului citocromului P-450 mult mai puțin decât alți IPP, de aceea metabolismul altor medicamente concomitent utilizate nu se dereglează, acțiunea antisecretoare e stabilă și ușor prognozată; acționând selectiv asupra pompei de protoni a celulei parietale, în același timp, nu acționează esențial asupra funcției celulelor D producătoare de somatostatina, de aceea, se menține un anumit nivel al somatostatinei și, astfel, se frânează producerea excesivă de gastrină serică. Administrarea rabeprazolului în combinație cu 2 antibiotice permite a atinge frecvențe înalte de eradicare a HP (98% – 100%); este inofensiv la bolnavii cu dereglarea funcției ficatului și a rinichilor. În terapia de eradicare: 20 mg de 2 ori/zi.

Tratament antibacterian. Conferințele de consens în lumea întreagă au decis eradicarea *Helicobacter pylori* la toți ulceroșii dovediți pozitivi, la primul puseu sau cu ocazia unei recidive. Antibioticele care au fost selectate și s-au impus sunt în special amoxicilina, claritromicina și tetraciclina. Ele nu pot fi administrate ca monoterapie, deoarece rata de eradicare este practic nulă.

Amoxicilina reprezintă unul dintre cele mai studiate antibiotice cu acțiune antiHP. Activitatea antibacteriană a amoxicilinei se îmbunătățește când pH-ul intragastric se apropie de 7. Amoxicilina se absoarbe în stomac și intestinul subțire. Comprimatele și suspensia reprezintă forme galenice mai acceptabile decât capsulele din gelatină, fiindcă se distribuie mai uniform în stomac, timpul de contact cu mucoasa gastrică este mai mare. Eficiența suspensiilor de amoxicilină crește în cazul administrării prandiale. Rezistența primară la amoxicilină apare extrem de rar. Efecte adverse: alergii, candidoză, diaree, colită pseudomembranoasă. Clearance-ul HP în monoterapie este de 45 – 90%, eradicarea – numai 30%.

HP este foarte sensibil in vitro la *tetraciclina*. Tetraciclina este activă în pH-ul acid. Tetraciclina se leagă de subunitatea ribozomală 30 S și blochează accesul ARNt la complexul ARN ribozomal, ceea ce duce la inhibiția sintezei proteinelor bacteriene. Rezistența la tetraciclina nu este raportată.

Macrolidele constituie un grup de antibiotice cu ciclul lactonic. *Eritromicina* și *claritromicina* (*fromilid*, *klacid*) sunt macrolizii folosiți în tratamentul de eradicare a infecției HP. Claritromicina este mai puțin sensibilă la efectele negative ale pH-ului acid, mai bine pătrunde în mucoasa gastrică decât eritromicina. Aproximativ 10% dintre tulpinile HP sunt rezistente la claritromicină. La tulpini rezistente la claritromicină rata de eradicare este de 50%, în timp ce rata de eradicare la tulpinile sensibile este de 90%.

Sărurile de bismut. Se utilizează două preparate: *subcitratul de bismut (de-nol)* și *subsalicilatul de bismut*. Subcitratul de bismut posedă efecte bactericide asupra HP, ducând la dezintegrarea microorganismului și pierderea proprietăților de aderare HP de celula epitelială, el formează cu glicoproteinele mucoasei alterate un complex cu efect protector (previne difuziunea acidului clorhidric), stimulează sinteza prostaglandinei E₂, inhibă degradarea factorului epidermal de creștere, fapt ce duce la accelerarea regenerării epitelului alterat. *De-nol* se recomandă câte 120 mg de 4 ori pe zi, cu 30 de min înainte de mâncare și înainte se somn.

Chimioterapicele folosite pentru eradicarea HP sunt metronidazolul, tinidazolul și furazolidonul. Metronidazolul este activ secretat în suc gastric și salivă, eficiența nu depinde de pH. Metronidazolul în doză de 1000 – 1500 mg/zi induce rapid tulpini de HP rezistente, de aceea folosirea lui ca monoterapie este restrânsă. Rezistența apare frecvent după eșuarea tratamentelor de scurtă durată. Efecte adverse: greață, gust metalic, diaree, cefalee. *Tinidazolul* se administrează câte 2000 mg pe zi (câte 2 compr. de 500 mg în 2 prize), iar *furazolidonul* – 400 mg pe zi (câte 2 compr. de 100 mg în 2 prize).

Grupul European de studiere a *Helicobacter pylori* (*Consensusul Maastricht-2, 2000 și Maastricht-3, 2005*) evidențiază 3 nivele de recomandări în necesitatea tratamentului de eradicare a HP: insistent recomandat, rațional, posibil. Indicație certă pentru efectuarea *terapiei de eradicare* (în prezența *Helicobacterului pylori*) este ulcerul cronic gastric sau duodenal în faza de acutizare sau de remisiune, inclusiv, cu complicații. Eficacitatea curei de eradicare a *Helicobacter pylori* de 14 zile este cu 9 – 12 % mai mare decât a curei de 7 zile.

Metodele de efectuare a tratamentului de eradicare a *H. pylori*:

A. Terapia de linia 1 (tripla terapie) se indică doar atunci când indiciile de rezistență a tulpinilor *H. pylori* la claritromicină în regiunea dată nu depășesc 20% în populație. Există o oarecare prioritate la utilizarea metronidazolului în locul amoxicilinei, astfel, această combinație este electivă în regiunile unde răspândirea rezistenței la metronidazol este mai mică decât limita de 40%.

Terapia de linia 1 – cea mai efektivă schemă de eradicare, recomandă **combinația** standard a trei remedii medicamentoase:

- inhibitor al pompei de protoni în doza standard dublată (rabeprazol – câte 20 mg de 2 ori pe zi, sau omeprazol – câte 20 mg de 2 ori pe zi, sau esomeprazol – câte 40 mg de 2 ori pe zi, sau lansoprazol – câte 30 mg de 2 ori pe zi, sau pantoprazol – câte 40 mg de 2 ori pe zi; *plus*

- claritromicină 500 mg de 2 ori pe zi; *plus*
- amoxicilină 1g de 2 ori pe zi sau metronidazol 500 mg de 2 ori/ zi.

B. Terapia de linia 2 (quadruplaterapia) se recomandă ca alternativă a terapiei de linia 1, când aceasta nu a fost efectivă sau în cazul reacțiilor alergice la peniciline; include combinarea:

- inhibitor al pompei de protoni în doza standard dublată *plus*
- bismut subsalicilat/subcitrăt: 120 mg de 4 ori pe zi *plus*
- tetracilină – 500 mg de 4 ori pe zi *plus*
- metronidazol– 500 mg de 3 ori/ zi.

C. Schema alternativă celei de linia 2 se folosește în cazul imposibilității utilizării schemelor 1 și 2 și include combinarea unui inhibitor al pompei de protoni cu amoxicilina sau tetraciclina și cu metronidazolul în dozele indicate anterior.

D. Schema de rezervă de eradicare a HP se indică în unele situații dificile. Altă tentativă de eradicare poate fi prevăzută schimbând schema de tratament: 1) quadru terapie asociind *săruri de zinc* cu aceleași avantaje ca ale sărurilor de bismut; noi antibiotice, fără rezistență încrucișată, din familia imidazolilor sau a macrolidelor (*nitazoxamid, azitromicina*). Se recomandă combinarea unui inhibitor al pompei de protoni, doza standard dublată cu amoxicilina, în doze mai mari (750 mg de 4 ori pe zi) și cu rifabutina (300 mg /zi) sau cu levofloxacină (500 mg/zi).

E. Terapia de eradicare a HP bazată pe determinarea sensibilității la antibiotice (se efectuează o cultură a HP cu antibiogramă). Se utilizează în cazul când două cursuri succesive de eradicare a HP s-au dovedit a fi neefective; în caz de recidivă ulceroasă duodenală HP pozitivă prin două eșecuri de eradicare.

Tratamentul antisecretor este necesar de continuat - pentru cicatrizarea mai efectivă, timp de 2 – 5 săptămâni **succesiv tratamentul de eradicare a H. Pylori** în cazul ulcerului cronic gastric, ulcerului cronic duodenal cu complicații sau pe fondul bolilor concomitente, cu utilizarea unuia din preparatele antisecretorii: IPP (mai efectiv) sau blocant al H₂-receptorilor histaminici. **Tratamentul antisecretor** după efectuarea cursului de eradicare nu este necesar să fie continuat în cazul UD fără complicații și fără boli concomitente.

Blocarea mesagerilor secundari de stimulare a acidității

Blocarea adenilciclazei. Adenilciclaza este mesagerul secundar care transmite stimulul de la receptorii H₂ către pompa de protoni. Blocarea sa se face de către prostaglandine și prin somatostatină.

Blocarea anhidrazei carbonice se obține cu *acetazolamidă*. Acetazolamida inhibă sinteza de bicarbonat de sodiu de către celulele mucipare gastrice și duodenale: bariera mucobicarbonică devine deficitară. Acest preparat practic nu se utilizează în tratamentul ulcerului.

Betablocanții canalelor de calciu. Posibilitatea utilizării acestor preparate ca medicamente antisecretorii este discutabilă. Au fost mult timp contraindicate în

tratamentul ulcerului gastric și duodenal, mai mult au fost considerate ca factori de risc pentru hemoragia digestivă superioară de etiologie ulceroasă. Majoritatea cercetărilor converg spre rezultatul stimulării b-adrenergice și secreției de HCl și gastrină. Indicațiile tratamentului cu B-blocanți rămân, totuși, limitate și mai frecvent ei sunt folosiți la bolnavi cu alte boli asociate ulcerului: hipertensiune arterială, sindrom cardiac hiperkinetic, ciroză hepatică.

Antigastrinicele. Întrucât pe celula parietală sunt și receptorii pentru gastrină, antigastrinicele pot bloca acești receptori, astfel favorizând scăderea secreției gastrice. Aceste preparate au trezit speranțe, dar care nu s-au dovedit a fi realizate în tratamentul ulcerului gastric și duodenal. Proglumida este un preparat antagonist antigastrinic. Rezultatele terapeutice sunt încă neconvingătoare.

Medicamentele citoprotectoare

Prostaglandinele (*enprostil, misoprostol, rioprostil, arbaprostil*) sunt substanțe endogene, ce au ca precursor acidul arahidonic și linoleic. Pe lângă efectele citoprotectoare, prostaglandinele au și acțiune antisecretorie. Indicația de elecție este tratamentul și profilaxia ulcerului indus de antiinflamatorii. Enprostilul este derivat de prostaglandina E₂, se recomandă în doză de 3,5 mg de 2 ori în zi, misoprostolul, derivat de prostaglandina E₁, în doză de 400 mg de 2 ori pe zi. Cele mai frecvente efecte secundare sunt: bronhospasmul, aritmiile cardiace, crampele abdominale și diareea. Contraindicate la gravide.

Sucralfatul constă dintr-o sare de aluminiu cu sucroză. Către mecanismele principale se referă: citoprotecție, formarea unei pelicule de protecție la suprafața ulcerului, inactivarea izolecitinei, pepsinei și a acizilor biliari, creșterea conținutului de prostaglandine în mucoasa gastrică, creșterea formării de mucus gastric. Dozaj: 1 g de 4 ori în zi cu o oră până la masă și înainte de somn timp de 4 – 8 săptămâni. Rata de vindecare este de 86 – 94%.

Carbenoxolona (*caved's, biogastrona, ulcogan*) este un derivat al acidului glicerizinic. Acționează prin stimularea sintezei de mucus, de prostaglandine în mucoasa gastrică, prelungeste durata vieții celulelor epiteliale. Caved's reprezintă un extract de licvirii. Se administrează în doză de 100 mg/zi de 3 ori timp de o săptămână, apoi 50 mg/zi de 3 ori. După 6 săptămâni ulcerul duodenal se cicatrizează la 65–75% dintre bolnavi. Durata tratamentului: 4–8 săptămâni. Efecte secundare: retenție hidrosalină, hipokaliemie, hipertensiune arterială.

Asocierea bolii ulceroase cu refluxul duodenogastric impune suplimentar administrarea tratamentului **prokinetic**. *Metoclopramida* (*cerucal, pylomid*) – blocant al receptorilor dopaminergici (centrali și periferici). Doza: 10 mg de 3 – 4 ori/zi, cu 30 de min înainte de masă. Efecte secundare: manifestări extrapiramidale, fatigabilitate, anxietate, halucinații vizuale, secreție de prolactină, manifestări ce dispar la întreruperea tratamentului. *Domperidona* (*motilium*) nu traversează bariera hematoencefalică, blochează numai receptorii periferici ai dopaminei. Nu are efectele secundare ale metoclopramidei. Doza: 10 mg de 3 ori în zi, cu 30 de minute înainte de masă.

În scopul blocării mecanismelor centrale se recomandă **antidepresive tricyclice**: *amitriptilina*, 0,025g, *sulpirid*, 0,05g – de 1 – 2 ori/zi.

Conduita terapeutică în ulcerul HP negativ. Tipurile de antisecretorii mai frecvent utilizate în cazul ulcerului gastroduodenal, unde nu se determină HP sunt blocanții receptorilor de histamină (H_2 -antagoniștii) și inhibitorii pompei de protoni (preferabil). Durata tratamentului cu aceste preparate este de 4 – 6 săptămâni. Tratamentul poate fi prelungit la 6 – 8 săptămâni, dacă este vorba despre un ulcer liniar, stenoză bulbară inflamatorie sau tabagism important.

Principii terapeutice în boala ulceroasă gastroduodenală indusă de antiinflamatorii nonsteroidene. Descoperirea unui ulcer la un pacient care administrează AINS ar trebui să impună, dacă este posibil, suspendarea acestora și măsuri vizând vindecarea ulcerului, printr-un tratament deja clasic. Dacă este obligatorie continuarea AINS, ne vom orienta către un tratament specific cu: antisecretorii (IPP – tratamentul de elecție) sau/și citoprotectoare (sunt preferabile prostaglandinele sintetice). Administrarea AINS de noua generație - inhibitori specifici de COX-2 (celecoxibul și rofecoxibul) are o eficacitate antiinflamatorie comparabilă cu AINS clasice și o gastrotoxicitate redusă.

Conduita terapeutică în ulcerul gastric. Principiul important al farmacoterapiei bolii ulceroase este lipsa diferenței dintre tactica tratamentului ulcerului duodenal și ulcerului gastric. Actualmente este recunoscut faptul că după determinarea caracterului benign al ulcerului gastric, tratamentul indicat este același ca și la ulcerul duodenal (doar durata fiind mai mare, având în vedere cicatrizarea mai lentă a ulcerului gastric).

Tratamentul de întreținere (de manieră continuă) se recomandă la pacienții de peste 65 ani, în caz de complicații anterioare, la pacienții cu boli concomitente, care necesită medicație permanentă cu steroizi, anticoagulante sau AINS, sau la bolnavii cu recidive frecvente (>2 ori pe an). Tratamentul de întreținere poate fi sezonier, dacă ulcerul prezintă o periodicitate evidentă pentru ulcerul duodenal, continuu – pentru ulcerul gastric. Antisecretoriile (IPP și blocanții H_2 -receptorilor histaminici) sunt indicate în doze înjumătățite de la cele standard.

Urmărirea pacienților ulceroși după eradicarea *Helicobacter pylori*. După un tratament de eradicare la ulceroșii duodenali, care nu mai prezintă simptome, nu este cazul să se recomande sistematic un control endoscopic și nici un control sistematic al rezultatului eradicării la sfârșitul tratamentului. Problema se abordează diferit în ulcerul gastric cronic, unde riscul de a ignora o malignitate impune sistematic un control endoscopic postterapeutic cu biopsii (la 3, 6, 12 luni).

Tratamentul chirurgical. Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al bolii ulceroase se pot diviza în absolute și relative. *Indicații absolute:* perforarea ulcerului; hemoragia gastrointestinală profuză; stenoza organică, asociată cu dereglări evacuatorii importante; malignizarea. *Indicații relative* sunt: ulcer refractar la tratamentul conservator adecvat, de durată; hemoragii gastroduodenale multiple în anamneză; recidiva bolii după coaserea ulcerului perforant; ulcere penetrante mari, caloase, rezistente la tratament medicamentos.

PROGNOSTIC:

- fără eradicarea *H. pylori*:
 - o evoluție recidivantă;
 - o complicații la 30 % de bolnavi;
- eradicarea *H. pylori*:
 - o prevenirea recidivelor bolii;
 - o riscul hemoragiei repetate scade până la 0.

PROFILAXIA primară vizează interceptarea și eliminarea factorilor de risc ulcerogeni: scăderea ratei infecției cu HP, evitarea medicamentelor ulcerogene, ameliorarea adaptării psihosociale a bolnavului, înlăturarea emoțiilor negative, la necesitate – psihoterapia, care prevede schimbarea stereotipului de reacționare emotivă, de comportament social, promovarea modului sănătos de viață: refuzul de fumat și alcool etc. **Profilaxia secundară:** prevenirea recidivelor și complicațiilor ulceroase, prin manipulare corectă a mijloacelor farmacologice disponibile, îndeosebi la vârstnici și senili. Se recomandă tratamentul „la necesitate”, care include preparate antisecretoorii (IPP sau blocanții H₂-receptorilor histaminici) indicate la apariția primelor simptome de acutizare și dacă simptomele se reduc se recomandă tratamentul cu doze de întreținere pentru 2 – 3 săptămâni.

Bibliografie

1. Babiuc C., *Ulcerul gastric și duodenal*. Chișinău. Bussines-Elite, 1999.
2. Bodrug N., *Ulcer duodenal*, Chișinău, Primex. 2000.
3. Changing Trends in the Epidemiology and Clinical Outcome of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in a Defined Geographical Area in Greece. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Feb; 42(2):128-133.
4. Chong V. H., Lim K. C., Rajendran N., *Prevalence of active Helicobacter pylori infection among patients referred for endoscopy in Brunei Darussalam*. Singapore Med J. 2008 Jan; 49:42-6.
5. Grigorescu M., *Tratat de gastroenterologie*, Vol. I, 2001, p. 404-458.
6. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Summary of the Maastricht-3 2005 consensus Report, 2005.
7. Hu H. J., Chen J., Yan W. H., Zhang X. P., [*Prevalence of resistance to metronidazole in Helicobacter pylori from children and induction of resistance in vitro.*] *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2007 Oct; 45(10):765-8. Chinese.
8. Hunt R., Fallone C., Van Zanten V. et al., *Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the management of Helicobacter pylori – an evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for H. pylori infection* // *Can. J. Gastroenterol*. 2004. Vol. 18, N 9. P. 547-554.
9. Hussain M. A., Naveed S. A., Sechi L. A., Ranjan S., Alvi A., Ahmed I., Ranjan A., Mukhopadhyay S., Ahmed N., *Isocitrate Dehydrogenase of Helicobacter pylori Potentially Induces Humoral Immune Response in Subjects with Peptic Ulcer Disease and Gastritis*. PLoS ONE. 2008 Jan 23; 3(1):e1481.

10. Koss M., Goldstein J., *Peptic ulcer disease Clinical Guidance from American College of Physicians*. 2004-01-30. P. 1-32.
11. Malfertheiner P., Malfertheiner P., *Guidelines for the Management of Helicobacter pylori infection*. Bussines Briefing: European Gastroenterology Review. 2005. P. 59-60; 998-999.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., *Current concepts in management of Helicobacter pylori infection*. The Maastricht II-2000. Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16. P. 167-180.
13. Pascu O., *Esențialul în gastroenterologie și hepatologie*, Editura Națională, București, 2003, p.83-105.
14. Peltec Angela, Dumbrava Vlada., *Infecția cu Helicobacter pylori*. Editura "Causa mundi", 2005, p.73-80.
15. Singh V., Mishra S., Rao G. R., et al., *Evaluation of Nested PCR in Detection of Helicobacter pylori Targeting a Highly Conserved Gene: HSP60*. Helicobacter. 2008 Feb; 13(1):30-4.
16. Țăbărnă I., *Tratamentul și profilaxia ulcerului duodenal*. Chișinău, 2001, p. 174.
17. The gastric pathogen Helicobacter pylori has a potential acetone carboxylase that enhances its ability to colonize mice. BMC Microbiol. 2008 Jan 23;8(1):14
18. Yeomans N. D., Naesdal J., *Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials*. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jan 11.
19. Zhang Y., Wu Y. K., Ciorba M. A., Ouyang Q., *Significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in adult patients with Henoch-Schonlein purpura presenting mainly with gastrointestinal symptoms*. World J Gastroenterol. 2008 Jan 28;14(4):622-6.
20. *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение*. Под ред. Калинина А. В., Хазанова А. И. Руководство для врачей. 2007. С. 50 - 132.
21. Ивашкин В., Шептулин А., *Язвенная болезнь*. В кн. Болезни пищевода и желудка. «Мед-пресс-информ», Москва, 2002, стр. 84-92.
22. Комаров Ф., Калинин А., *Язвенная болезнь. Руководство по гастроэнтерологии*. Под ред. Комарова Ф., Гребенева А., Шептулина А. Москва, «Медицина». 1995, стр. 456-524.
23. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения*. Под общей ред. Ивашкина В. Т. Москва, 2003, стр. 38 - 68, 157 - 188, 294 - 333.
24. Шептулин А., Марданова О.А., *Обсуждение проблемы инфекции Helicobacter pylori в ходе европейской гастроэнтерологической недели // РЖГТК*. 2004. №2. С 88-92.

BOLILE INTESTINULUI SUBȚIRE ȘI COLONULUI

DIAREEA

Diareea este un sindrom caracterizat prin creșterea numărului de evacuări intestinale (mai mult de 3 ori/zi) și/sau emisia unor scaune semiformate sau neformate în volum majorat (mai mult de 200-300 g în zi).

Este necesar de remarcat că nu totdeauna diareea se manifestă prin defecații mai mult de 2-3 ori/zi. Este posibilă o variantă a diareei cu emisie unică a scaunului, dar cu materiile fecale semiformate sau neformate în volum majorat. Pe de altă parte, frecvența scaunului mai mare de 1-2 ori/zi, dar cu emisia unui volum obișnuit al materiilor fecale formate, nu se include în sindromul diareic.

Un semn important al diareei îl constituie scăderea consistenței scaunului, ce este condiționată de conținutul apei în acesta: scaunul format conține 60-70% apă, semi- și neformat – până la 85-90%. Este importantă identificarea *diareei false*, care apare în cadrul maladiilor inflamatorii intestinale. În acest caz frecvența scaunului poate fi mai mult de 3 ori/zi, însă emisia maselor fecale este adesea mai puțin de o dată pe zi, iar restul scaunului este condiționat de emisia materiilor mucoase sau muco-hemoragice.

Diareea reprezintă unul dintre cele mai frecvente sindroame în clinica bolilor interne. După frecvență, diareea acută ocupă locul doi după bolile respiratorii acute; în medie se înregistrează 1,2 - 1,9 episoade de diaree pe an la un locuitor în țările dezvoltate și mai mult de 2,5 - 5 – în țările în curs de dezvoltare.

PATOGENIE. Diareea este manifestarea clinică a dereglării absorbției apei și a electroliților în intestin, de aceea patogenia diareei de genезă diversă are multe în comun. În condiții normale, în duodenul unui om sănătos pătrund zilnic aproximativ 9 l de lichid, dintre care numai 1,5 – 2 l revin produselor alimentare, iar restul fac parte din compoziția secrețiilor glandelor salivare, gastrice, ale pancreasului, intestinului și din compoziția bilei. Cea mai mare parte a absorbției apei (mai mult de 80%) are loc în intestinul subțire și numai 1 – 2 l de apă pătrund în colon, de unde ulterior este absorbită. În consecință, cu scaunul se elimină aproximativ 100-200 ml lichid cu un conținut de 3 mmol/l Na, 8 mmol/l K și 2 mmol/l Cl. Trebuie menționat faptul că, în condițiile unor tulburări de absorbție a apei în segmentele proximale ale intestinului, colonul poate să absoarbă zilnic maxim 5 – 6 l de lichid.

Diareea este definită ca o creștere a conținutului de apă în materiile fecale, care poate fi cauzată de o tulburare de absorbție (scăderea absorbției apei și a electroliților ca urmare a unor tulburări ale mecanismului de transport epitelial sau a prezenței unei substanțe osmotice active neabsorbabile), de secreția crescută de apă și de electroliți și de o perturbare a motilității intestinale sau de unele combinații ale acestor mecanisme.

Din punct de vedere patogenetic, se cunosc mai multe tipuri de diaree: secretorie, osmotică, exsudativă (prin distrucția enterocitelor și inflamație), prin hiper- și hipomotilitate.

Diareea secretorie. Hipersecreția reprezintă mecanismul patogenetic comun al diareei în toate maladiile intestinului subțire. Ea apare ca o consecință a faptului că secreția apei în lumenul intestinului predomină asupra absorbției. Secreția sporită de apă se află în strânsă legătură cu stimularea secreției de Cl⁻ și inhibarea absorbției de Na⁺ sub acțiunea diferitor factori, care duc la dereglarea transportului activ al ionilor în celulele intestinului. Diareea secretorie poate apărea ca urmare a acțiunii diverșilor factori (tab. 1).

Tabelul 1

FACTORI CE PRODUC DIAREE SECRETORIE

Factori exogeni

- Substanțe laxative (scoarță de crușin, revent, bisacodil, ulei de ricină etc.)
- Medicamente (diuretice tiazidice, furosemid, agenți colinergici etc., în total - mai mult de 600)
- Substanțe toxice (substanțe organofosforice, arsen, cofeină, alcool, substanțe toxice conținute în alimente de origine marină și ciuperci etc.)
- Toxine ale microorganismelor, ce pătrund împreună cu alimentele (*S.aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*)
- Enterotoxine bacteriene și virale (*V.cholerae*, *E.coli* enterotoxigen, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, rotavirus, adenovirus etc.)

Factori endogeni

- Substanțe endogene (acizi biliari dehidroxilați în sindromul intestinului subțire contaminat)
- Tumori producătoare de hormoni (peptidul intestinal vasoactiv în VIP-omul pancreatic, gastrina în sindromul Zollinger-Ellison, serotonina și prostaglandinele în sindromul carcinoid etc.)

Factori genetici (malabsorbția selectivă, clorhidroreea)

Forma secretorie se caracterizează mai frecvent prin diaree abundentă, apasă (deseori mai mult de 1 l), indolentă, care duce la dereglarea echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic. Presiunea osmotică a conținutului intestinal în diareea secretorie este considerabil mai mică în comparație cu presiunea osmotică a plasmii sangvine.

Diareea osmotică se produce în consecința majorării presiunii osmotice a chimului. Astfel, apa și substanțele hidrosolubile rămân în lumenul intestinului. Diverși factori pot duce la dezvoltarea diareei cu mecanism hiperosmolar (tab. 2).

Tabelul 2

FACTORI CE PRODUC DIAREE OSMOTICĂ

- Pătrunderea excesivă în intestin a substanțelor osmotice active: laxative saline, ce conțin ioni de magneziu și de fosfor, manitol, sorbitol, lactuloză etc.
- Carența dizaharidazică, primară și secundară
- Sindromul de malabsorbție cu dereglarea absorbției proteinelor și glucidelor

În diareea osmotică scaunul este abundent și cu un conținut mare de produse semidigerate (steatoree, creatoree). Presiunea osmotică a chimului depășește presiunea osmotică a plasmei sangvine. În diareea osmotică proba cu foame este pozitivă: după tratamentul cu foame diareea încetează.

Diareea exsudativă (inflamatorie) se produce ca rezultat al secreției în lumenul intestinului a exsudatului inflamator, ce conține proteine, sânge și mucus. Secreția majorată a apei și a electroliților este condiționată atât de prezența exsudatului în lumenul intestinului, cât și de „evacuarea” nemijlocită a apei și a electroliților prin mucoasa afectată. Acest tip de diaree se atestă în maladiile inflamatorii ale intestinului de diversă genă, în tumori maligne și boala ischemică a intestinului.

La bolnavii cu diaree exsudativă scaunul este lichid, neabundent, deseori cu sânge și puroi, presiunea osmotică a materiilor fecale în această formă de diaree, de obicei, depășește presiunea osmotică a plasmei.

Diareea prin hiper- și hipomotilitate se produce prin dereglarea vitezei de tranzit al conținutului intestinal. Accelerarea tranzitului chimului în intestinul subțire duce la faptul că mecanismele de absorbție de rezervă ale colonului nu sunt în stare să compenseze insuficiența absorbției apei și a electroliților în segmentele proximale ale intestinului. Cauzele de bază ale diareei prin hiper- și hipomotilitate sunt asociate cu dereglări neuromorale (diaree funcțională emoțională, sindromul intestinului iritabil), modificări anatomice (postoperatorii).

Diareea prin hipomotilitate, în majoritatea cazurilor, este legată de colonizarea intestinului cu microorganisme condiționat patogene (sindromul intestinului subțire contaminat) în condițiile stazei conținutului intestinal. La diareea prin hiper- sau hipomotilitate scaunul este în formă de terci sau lichid, neabundent, osmolaritatea sa corespunde celei a plasmei.

În majoritatea cazurilor diareea prezentă în maladiile intestinului are caracter mixt.

CLASIFICARE

Din punct de vedere fiziopatologic distingem următoarele tipuri de diaree:

- secretorie;
- osmotică (hiperosmolară);
- exsudativă (inflamatorie);
- prin hiper- și hipomotilitate.

Din punct de vedere clinic se remarcă:

- diareea acută (până la 2-3 săptămâni);
- diareea cronică.

TABLOUL CLINIC al diareei de diversă genăză poate fi asemănător, însă anamneza detaliată, particularitățile clinice ale sindromului diareic, prezența și caracterul altor sindroame și maladii vor permite elucidarea mai exactă a acesteia.

Evaluarea frecvenței actelor de defecație și *caracterul materiilor fecale* permit a stabili segmentul de afectare al intestinului (*tab. 3*). Astfel, scaunul lichid abundent (aproximativ 1000 ml), ce se menține la foame, este caracteristic pentru diareea secretorie, în cazul afectării intestinului subțire. *Polifecalia* cu frecvența scaunului de până la 3 ori/zi, având emisia unor materii fecale sub formă de terci, spumoase sau grase, este caracteristică pentru afectarea intestinului subțire în asociere cu sindromul de malabsorbție.

Scaunul > 4-6 o i/zi, cu o cantitate mică de materii fecale, deseori cu amestec de mucus și sânge, însoțit de dureri sub formă de colică abdominală și tenesme, este caracteristic pentru afectarea intestinului gros. În acest caz, chemările frecvente la defecație pot să se termine cu emisia de mucus și, probabil, sânge fără materii fecale.

Tabelul 3

PARTICULARITĂȚILE DIAREEI ÎN AFECTAREA INTESTINULUI SUBȚIRE ȘI GROS

Simptom	Afectarea intestinului subțire	Afectarea intestinului gros
Frecvența scaunului	1-3 ori/zi	> 3-10 ori/zi
Volumul scaunului	Abundent	Neabundent
Consistența scaunului	Apos, neformat	Semiformat cu mucus
Amestec de sânge	Nu este caracteristic	Caracteristic în afecțiuni organice
Leucocite în scaun	Nu sunt caracteristice	Caracteristice în afecțiuni organice
Deshidratarea	Caracteristică	Nu este caracteristică
Dureri în abdomen	În etajul superior sau regiunea paraombilicală	În etajul inferior, în regiunea iliacă.
Tenesme	Nu sunt	Frecvent

O valoare diferențial-diagnostică mare o are *timpul defecației*. Astfel, diareea, ce este condiționată de afectarea organică a intestinului, poate apărea în orice perioadă a zilei, inclusiv noaptea. Însă pentru diareea de genăză funcțională este specifică defecarea matinală, de obicei după dejun, și lipsa simptomelor nocturne.

Sindromul dolor are de asemenea particularități caracteristice esențiale. Astfel, durerile localizate paraombilical sunt proprii patologiei intestinului subțire.

Durerile din regiunea iliacă dreaptă denotă afectarea segmentului terminal al ilio-nului și/sau a cecului. Durerile colicative în regiunea iliacă stângă, ce se intensifică înainte de defecare, sunt specifice afectării sigmei. Durerile în etajul inferior al abdomenului, ce iradiază în coccis și se intensifică după defecare, sunt proprii afectării rectului. În final, durerile în epigastru, în hipocondrii, durerile sub formă de centură în etajele superioare ale abdomenului sunt specifice pentru patologia segmentelor superioare ale tractului gastrointestinal (stomac, duoden) sau pentru maladii ale pancreasului.

Rolul esențial în alegerea tacticii de conducere a bolnavului o are prezența sau lipsa așa-numitor *simptome de alarmă*: sânge în materiile fecale, febră, simptome de deshidratare, sindrom de intoxicație. În funcție de prezența acestora sunt necesare măsuri rapide diferențial-diagnostice pentru stabilirea formei nosologice a bolii și prescrierea unui tratament etiologic și/sau patogenetic adecvat. *Sângele în scaun (hematohesia)* este caracteristic pentru diareea de etiologie infecțioasă (*Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli* enteroinvazivă, *Entamoeba histolytica*, *Campylobacter jejuni*), boli inflamatorii intestinale (colita ulceroasă nespecifică și boala Crohn), diverticulită, colita ischemică, tumori maligne ale intestinului. Sângele în materiile fecale exclude patologia funcțională.

Febra, de asemenea, este specifică pentru diareea infecțioasă, însă se poate întâlni și în maladiile inflamatorii intestinale, diverticulită, tumori maligne.

Sindromul dispeptic este propriu pentru afectarea de origine infecțioasă și neinfecțioasă a segmentelor superioare ale tractului gastrointestinal, de asemenea poate fi manifestarea unui sindrom de intoxicație.

Scăderea masei corporale este posibilă în cazul unor boli însoțite de sindrom de malabsorbție, al maladiilor inflamatorii intestinale (în special boala Crohn) și al tumorilor maligne.

Simptomele extraintestinale și semnele de *afectare sistemică* (artrită, eritem nodos, iridociclita etc.) denotă originea în favoarea maladiilor inflamatorii intestinale, însă pot fi și manifestarea unui sindrom de intoxicație exprimat (hepatomegalie, splenomegalie), a simptomelor Yersiniozei (artrită, glomerulonefrită, pericardită, tireoidită etc.) sau a procesului paraneoplazic.

Multiplele *dereglări funcționale vegeto-neurologice și psiho-emoționale* (cefaleea, senzația de nod în gât, sudorația, răcirea extremităților, disuria, dereglarea somnului, depresia etc.) sunt caracteristice pentru sindromul intestinului iritabil.

Etiologia, tabloul clinic, tactica conducerii bolnavului, particularitățile de diagnostic și de tratament se deosebesc, în mare măsură, în diareea acută și cronică.

DIAREEA ACUTĂ

Cauzele dezvoltării sindromului diareic acut le constituie erorile alimentare, infecțiile intestinale acute și administrarea medicamentelor.

Diareea infecțioasă acută din cadrul holerei, șigelozei, salmonelozii și al altor infecții bacteriene se studiază la cursul de boli infecțioase. Însă trebuie men-

ționat că, după rezultatele investigațiilor epidemiologice, în ultimii ani se atestă modificarea esențială a etiologiei diareei infecțioase acute. Infecția cu *Salmonella* și *Shigella* în țările dezvoltate se întâlnește mai rar, iar pe prim plan printre infecțiile intestinale bacteriene se situează tulpinile enteropatogene ale *E. coli* și *Campylobacter*. Tulpinile enteropatogene ale *E. coli* sunt cei mai frecvenți factori etiologici (55-75%) în cazul așa-numitei „diarei a călătorilor”.

Diareea călătorilor este dereglarea funcției intestinale la persoanele care pleacă peste hotarele țării lor. Riscul dezvoltării acestei patologii este deosebit de mare (30-70%) în cazul deplasărilor în țările Africii, Asiei, Americii Latine, Orientului Mijlociu; mai mic (10-20%) în țările Europei de Sud, Israel și minim (<5-8%) în Europa de Nord, SUA, Canada, Australia. Diareea călătorilor este o patologie infecțioasă (tab. 4) care se transmite prin alimente și băuturi.

Tabelul 4

FACTORI ETIOLOGICI AI DIAREEI CĂLĂTORILOR

Tuplini enteropatogene de <i>E. coli</i>	- 55-75%
<i>Campylobacter</i>	- 10%
<i>Shigella</i>	- 10%
<i>Salmonella</i>	- < 5%
<i>Rotavirus</i>	- < 5%
<i>Giardia lamblia</i>	- < 5%
<i>Entamoeba histolytica</i>	- < 5%
<i>Aeromonas</i>	- < 5%

Riscul maxim îl prezintă consumul apei, legumelor și al fructelor crude, laptelui nepasteurizat și al produselor lactate, al alimentelor de origine marină. Modificarea caracterului alimentației, particularitățile climaterice și stresul sunt factorii predispozanți pentru dezvoltarea bolii.

Diareea călătorilor evoluează, de obicei, peste 2-3 zile de la începutul călătoriei și se caracterizează prin debut acut, cu dureri colicative în abdomen, scaun neformat de 3-5 ori/zi și mai mult, febră discretă (în 50-60% cazuri) și predispoziție la autolimitarea bolii timp de 4-5 zile. Simptomele de alarmă (febră >38 – 39°C, scaun cu sânge, vomă, deshidratare masivă) se întâlnesc rareori (mai puțin de 5-10%), dar impun recurgerea la măsuri diagnostice și terapeutice mai active (fig. 1).

Lista medicamentelor ce pot cauza diaree este vastă. Mai mult de 600 medicamente pot produce dereglarea funcției intestinale cu diversă frecvență de la 1 până la 83%. Cele mai răspândite sunt: antibioticele, preparatele antitumorale, β -blocații, inhibitorii enzimelor de conversie, tranchilizantele, antacidele cu magneziu, H_2 -blocații, sulfasalazina etc.

DIAGNOSTIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL DIAREEI ACUTE. În majoritatea cazurilor diareea acută este condiționată de o boală autolimitată discretă (alimentară, virală, unele infecții bacteriene). În legătură cu acest fapt, pentru diareea acută nu este necesar diagnosticul diferențial deta-

liat cu scopul stabilirii formei nosologice. În cazul diareei acute fără „simptome alarmante” este rațional tratamentul simptomatic, care în 70-80% cazuri ameliorează starea și contribuie la însănătoșire grabnică. În caz contrar se recomandă examinarea bacteriologică a scaunului, rectoromanoscopia și alte metode pentru stabilirea etiologiei bolii și prescrierea tratamentului etiologic. Dacă diareea apare după administrarea antibioticelor, este oportun diagnosticul diferențial cu colita pseudomembranoasă, care se atestă rar și are evoluție gravă (sigmoscopie sau colonoscopie, aprecierea toxinelor *C. difficile* prin metoda imunofermentativă).

Algoritmul acțiunilor în diareea acută (fig. 1), a fost propus la simpozionul științific consacrat tacticii de conducere a bolnavilor cu diaree acută, în cadrul celei de a 9-a Săptămâni Europene de Gastroenterologie (Amsterdam, 2001).

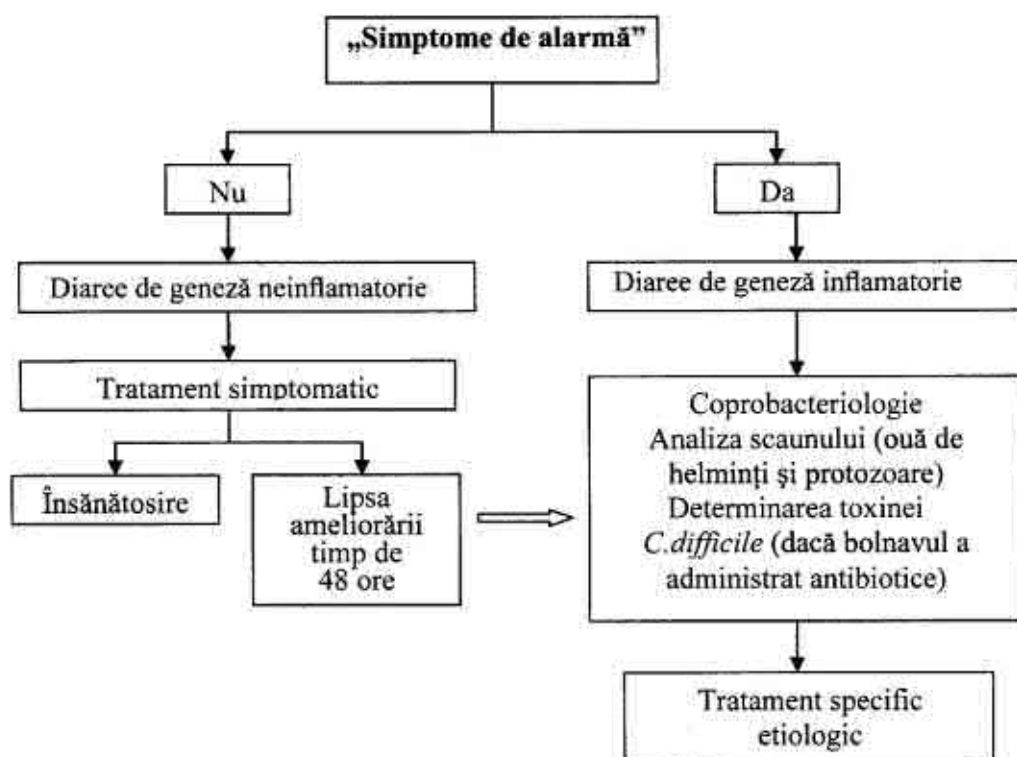


Fig. 1. Algoritmul acțiunilor în diareea acută

PRINCIPIILE TRATAMENTULUI DIAREEI ACUTE. Diareea acută, în majoritatea cazurilor, este o boală autolimitantă, negravă. În legătură cu acest fapt, de regulă, este suficientă respectarea recomandărilor dietetice, terapia de rehidratare și, în caz de necesitate, administrarea preparatelor antidiareice.

Terapia de rehidratare este o măsură terapeutică obligatorie. În forma ușoară poate fi recomandată administrarea suplimentară a lichidului, ce conține glucoză

și electroliți (*ceai, apă minerală, sucuri* etc.). Cea mai simplă *soluție de rehidratare* poate fi preparată dintr-un pahar de suc de portocale (conține 1,5 g KCl), ½ linguriță de sare de bucătărie (3,5 g NaCl), 1 linguriță de bicarbonat de sodiu (2,5 g) și apă fiartă până la volumul total 1 litru. În cazuri mai grave sunt indicate soluții speciale de rehidratare cu un conținut electrolitic recomandat de OMS (90 mmol/l Na⁺, 20 mmol/l K⁺, 80 mmol/l Cl⁻, 30 mmol/l HCO₃⁻, 110 mmol/l glucoză sau corespunzător 4 g NaCl, 2 g KCl, 2 g bicarbonat de Na și 20 g glucoză la 1000 ml de apă). În practica clinică se utilizează preparatele *rehidron, citra-glucosolan, gastrolit*. Volumul total al lichidului administrat pe cale orală trebuie să fie nu mai puțin de 2-3 litri în zi. În cazuri grave se recurge la introducerea parenterală a soluțiilor electrolitice (*disol, trisol, chlosol* etc.).

Preparatele antiidiareice simptomatice includ medicamente ce micșorează tonusul și peristaltismul intestinal, adsorbenți, preparate astringente și mucilaginoase.

Loperamid (imodium, lopedium) este unul dintre cele mai eficiente preparate antiidiareice simptomatice: la 50% bolnavi simptomele dispar după administrarea primei doze a preparatului și la 87% – peste 12-24 ore de la începutul tratamentului. Loperamidul se referă la agoniștii μ-receptorilor opiacei, ce determină capacitatea preparatului de a inhiba contracțiile propulsive rapide ale intestinului, duce la încetinirea tranzitului materiilor fecale, ce se însoțește de micșorarea pasajului conținutului lichid al chimusului și contribuie la majorarea absorbției apei și electroliților. Loperamidul sporește tonusul sfincterelor anale, fapt ce contribuie la îmbunătățirea controlului actelor de defecație.

În diareea acută doza inițială de loperamid pentru adulți constituie 4 mg (2 capsule) cu administrarea ulterioară a unei capsule după fiecare scaun lichid. Doza totală nu trebuie să o depășească pe cea maximal admisă zilnic pentru adulți – 16 mg (8 capsule). Dacă scaunul este normal sau lipsește timp de 12 ore, tratamentul se anulează. Dacă diareea continuă timp de 2-3 zile, administrarea ulterioară a loperamidului se sistează.

O altă formă de administrare a preparatului este cea lingvală (acțiunea survine mai rapid, decât la administrarea capsulelor).

Loperamidul este contraindicat în tratamentul diareei infecțioase acute, care evoluează cu febră înaltă, intoxicație exprimată, emisie de sânge cu scaunul, deoarece se încetinește eliberarea organismului de agentul cauzal. Loperamidul nu se indică copiilor până la 2 ani, iar până la 6 ani administrarea preparatului e posibilă numai sub control medical direct.

Cel mai cunoscut preparat cu acțiune predominant *astringentă și antiinflamatorie este tannacompul*, ce conține 0,5 g de tаниnă albuminat (acțiune astringentă și antiinflamatorie) și 0,05 de etacridină lactat (acțiune antibacteriană și antispastică). Tannacompul se administrează pentru profilaxia și tratamentul diareei de diversă geneză, în primul rând, al diareei călătorilor. Preparatul normalizează rapid scaunul la bolnavii cu diaree acută a călătorilor, precum și micșorează eficient

riscul apariției ei. Cu scop profilactic se indică 1 pastilă de 2 ori pe zi, pentru tratament – câte 1-2 pastile de 4 ori/zi. Tannacompul este tolerat bine și poate fi recomandat și copiilor, inclusiv sugarilor.

La grupul preparatelor cu acțiune predominant absorbantă și mucilaginoasă se referă smecta, attapulgitul, enterodezul, polifepanul.

Smecta (silicat de aluminiu și de magneziu natural) se indică câte 3 g (1 pachetel) 3 ori/zi cu 15-20 minute înainte de masă în formă de suspensie, dizolvând conținutul în 50 ml apă. Luând în considerare efectul absorbant al preparatului, smecta se administrează separat de alte medicamente, la interval de câteva ore.

Attapulgitul (neointestopan) prezintă un amestec natural al hidraților silicului de magneziu și de aluminiu care nu se absoarbe în tractul gastrointestinal. Preparatul are activitate absorbantă înaltă și poate absorbi o cantitate de apă ce depășește de 8 ori masa substanței. Attapulgitul de asemenea leagă în intestin virușii, bacteriile și toxinele acestora și are acțiune mucilaginoasă grație formării unei pelicule subțiri de protecție. Neointestopanul se indică adulților câte 4 compr. (fiecare a câte 0,63 g) după primul episod de scaun lichid și apoi câte 2 compr. după fiecare act de defecare, doza maximă 14 compr. pe zi. Durata administrării preparatului nu trebuie să depășească 2 zile.

Enterodezul și polifepanul se recomandă în tratamentul diareei infecțioase acute, uneori ca supliment în terapia antibacteriană. Enterodezul se administrează per os 1-3 ori/zi, se dizolvă 5 g praf (conținutul pachetelului) în 100 ml apă fiartă. Polifepanul se indică per os în formă de granule sau de pastă, câte 1 lingură 3-4 ori/zi înainte de masă. Înainte de administrare, preparatul se amestecă într-un pahar cu apă. Tratamentul este continuat până la dispariția semnelor clinice ale intoxicației, de obicei 5-7 zile.

Dacă la bolnav se atestă o majorare neînsemnată a frecvenței scaunului, este posibilă folosirea în calitate de absorbantă a *carbonatului de calciu* și a *cărbunii activate*, însă trebuie ținut cont de faptul că acțiunea antidiareică a acestor preparate apare peste 2-5 zile.

Probioticele (vezi compartimentul „Sindromul intestinului subțire contaminat”) pot fi eficiente în tratamentul diareei infecțioase acute, în deosebi în infecții rotvirale la copii.

Actualmente este revizuită esențial și continuă să fie studiată activ durata și raționalitatea *tratamentului etiologic* în diareea infecțioasă acută. Pe de o parte, tratamentul antibacterian nu este totdeauna necesar (luând în considerare caracterul autolimitant al evoluției bolii) și/sau nu este eficace în diareea acută infecțioasă (tab. 5), pe de altă parte, înseși preparatele antibacteriene, deregând microecologia intestinului, pot provoca diaree.

Tabelul 5

**EFICACITATEA TERAPIEI ANTIBACTERIENE A
DIAREEI INFECȚIOASE ACUTE**

Etiologia diareei infecțioase, când este indicată antibioterapie	Etiologia diareei infecțioase, când antibioterapia este indicată în cazuri grave	Etiologia diareei infecțioase, când antibioterapia, probabil, nu este eficientă și nu este indicată
<i>Shigella</i> <i>C. difficile</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> (în caz de septicemie) <i>Campilobacter jejuni</i> (în caz de septicemie) <i>Vibrio cholerae</i>	<i>E. coli enteroinvazivă</i> <i>E. coli enteropatogenă</i> <i>Campilobacter jejuni</i> (în cazul enteritei)	<i>E. coli enterohemoragică</i> <i>Salmonella</i> (enterită necomplicată) <i>Yersinia enterocolitica</i> (enterită fără septicemie)

În cazuri ușoare, necomplicate de salmoneloză, campilobacterioză, yersinioză, diaree a călătorilor, terapia antibacteriană nu este rațională. Astfel, în salmoneloză necomplicată antibioticele nu numai că nu micșorează durata bolii, ci și măresc perioada de eliminare a agentului patogen. În tratamentul campilobacteriozei necomplicate antibioticele nu joacă un rol esențial, deoarece manifestările clinice ale acestei maladii se atenuază complet încă până la depistarea agentului patogen. În diareea virală, provocată de rotavirushi, virusul Norfolk etc. de asemenea nu se indică tratament etiologic.

În cazul evoluției moderat grave și grave a diareei călătorilor, care în majoritatea cazurilor este de etiologie bacteriană, preparatele antibacteriene pot fi indicate timp de 3-5 zile. Preparate de primă linie în aceste cazuri sunt *chinolonele* (*ciprofloxacina* 500 mg 2 ori/zi, *norfloxacina* 400 mg 2 ori/zi, *pefloxacina*, *ofloxacina*) și *cotrimoxazolul* (960 mg 2 ori/zi). Administrarea macrolidelor, tetraciclinelor și preparatelor de penicilină **nu se recomandă** din cauza rezistenței bacteriilor (tulpini patogene de *E. coli* ș.a.) la aceste antibiotice.

Un efect benefic în diareea infecțioasă acută și parazitară (amibiază) poate fi obținut la administrarea antisepticului intestinal *intetrix*. Medicamentul se indică câte 4-6 capsule în zi, timp de 5-6 zile.

Preparate de bismut: *bismut subnitric (de-nol)* și *bismut subsalicilat* au o dublă acțiune: antisecretorie și antimicrobiană, inhibând creșterea unui mare număr de germeni: *E. coli*, *Salmonelle*, *Shigelle*, *Campylobacter*, *Bacteroides*, dar și replicarea virusurilor enterotrope. Posologie: 1-2 g/zi, timp de cinci zile.

DIAREEA CRONICĂ

Diareea, convențional, se consideră cronică, dacă continuă mai mult de 3 săptămâni. Din punctul de vedere al medicului practician, o însemnătate esențială o are incidența unor maladii, ce evoluează cu sindromul diareei cronice (tab. 6).

Tabelul 6

CAUZELE DIAREEI CRONICE ÎN FUNCȚIE DE INCIDENȚĂ

Cauze frecvente

- Sindromul colonului iritabil
- Sindromul intestinului subțire contaminat și disbacterioza
- Invaziile cu helminți și paraziți
- Administrarea medicamentelor (inclusiv a celor laxative)
- Colita ulceroasă nespecifică
- Procese neoplazice maligne

- Boli hepatice și ale căilor biliare cu colestază evidentă
- Alergie alimentară
- Diabetul zaharat
- Insuficiența lactazei
- Enteropatia glutenică
- Tireotxicoza
- Tuberculoza intestinală
- Boala Crohn

Cauze mai rare

- Pancreatita cronică cu insuficiență exocrină
- Stări după intervenții chirurgicale (rezeția stomacului, rezeția intestinului subțire etc.)

Cauze rare

- Colita ischemică
- Colita pseudomembranoasă
- Colita limfocitară și alte maladii

DIAGNOSTIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Spre deosebire de diareea acută, în forma cronică e necesară investigarea detaliată și diagnosticul diferențial, cu scopul determinării formei nosologice a bolii (fig. 2).

Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare *datele anamnezei*. În unele cazuri, o anamneză corectă permite presupunerea bolii sau poate reduce considerabil cercul investigării diagnostice. Administrarea anterioară a medicamentelor (inclusiv laxative) poate fi cauza diareei și necesită anularea sau micșorarea dozei medicamentului corespunzător, care, în majoritatea cazurilor, duce la normalizarea scaunului. Intervențiile chirurgicale suportate la tractul gastrointestinal sau datele cu privire la bolile cronice ale organelor digestive, sistemului endocrin etc. permit diagnosticarea corectă.

În unele cazuri, diareea cronică recidivantă poate fi provocată de anumite dereglări alimentare (alcool, consumul excesiv al berii, cafelei etc.) sau de alergia alimentară (mai des la copii). Intoleranța laptelui și a produselor lactate denotă o insuficiență a lactazei.

O însemnătate diagnostică mare o are *specificul sindromului coprologic*: volumul și consistența scaunului, frecvența și timpul actelor de defecare, proba cu foame (vezi rubrica „Tablou clinic”).

Investigarea coprologică este obligatorie în sindromul diareei cronice. Prezența în materiile fecale a leucocitelor, a sângelui denotă geneza inflamatorie sau

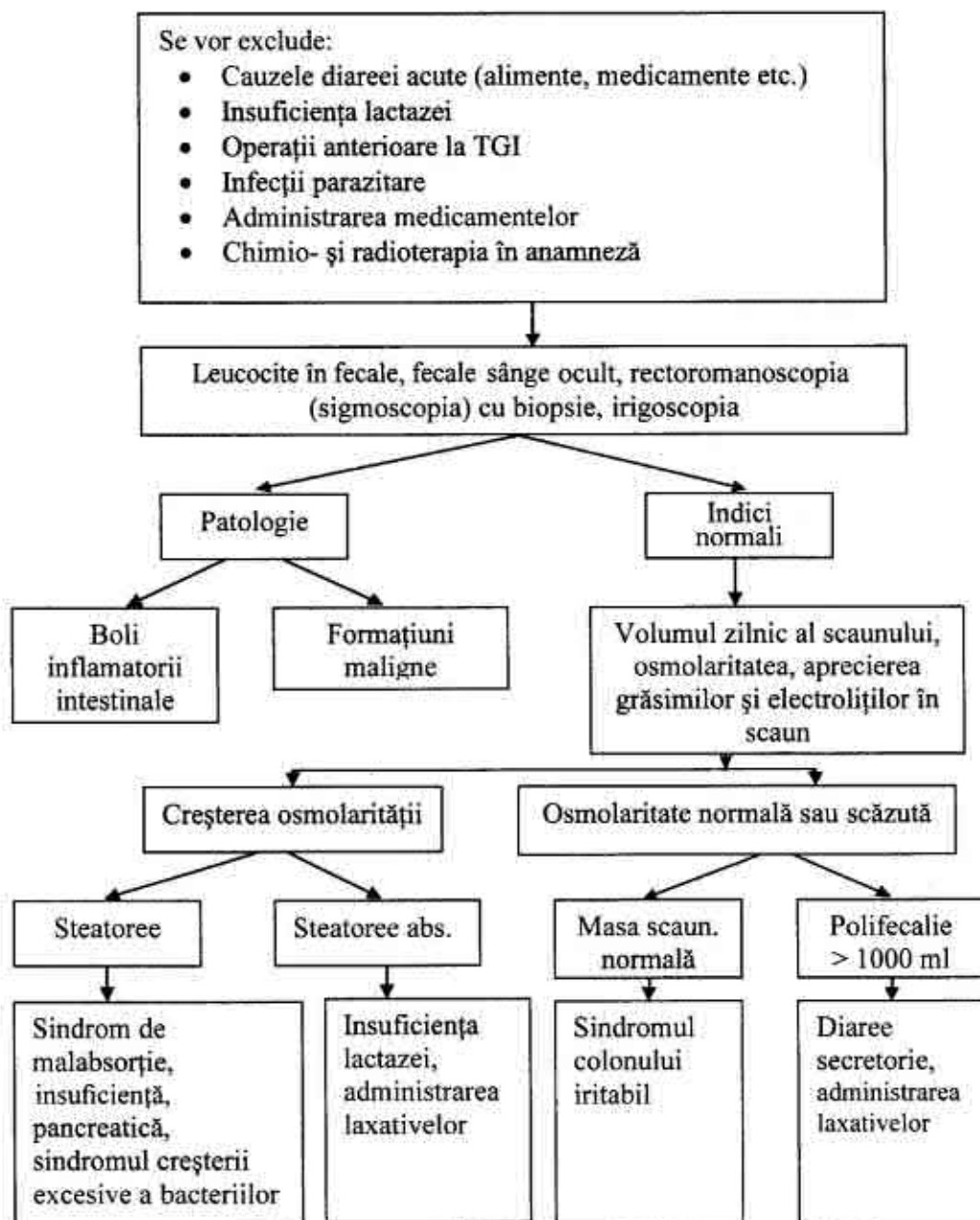


Fig. 2. Algoritm de diagnostic al diareei cronice

infecțioasă a bolii, mai rar – o formațiune malignă. Prezența steatoreei relevă diareea cronică cu sindrom de malabsorbție (vezi cap. „Sindromul de malabsorbție”). Scaunul abundent apos (mai mult de 1 l) cu osmolaritate redusă și proba cu foame negativă (pe fundal de foame starea nu se ameliorează) sugerează o diaree

secretorie (medicamente laxative; acțiunea substanțelor toxice; compuși fosfororganici; arseniu; tumori ce produc hormoni etc.).

Lipsa semnelor de inflamație și a steatoreei, cu un conținut normal al materiilor fecale este specifică pentru diareea funcțională în sindromul colonului iritabil.

În cazul prezenței semnelor de inflamație, este necesară investigarea parazitologică și bacteriologică a materiilor fecale.

Investigarea parazitologică a scaunului (la protozoare, paraziti, ouă de helminți) trebuie efectuată de 2-3 ori, deoarece eliminarea paraziților și a ouălor lor poate fi intermitentă. Un șir de infecții bacteriene intestinale pot avea evoluție trenantă și cronică, de aceea, în cazul diareei cu semne de inflamație mai mult de 3 săptămâni, e necesară **investigarea bacteriologică** a scaunului pentru depistarea tulpinilor enteropatogene de *E. coli*, a diferitor tipuri de *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella*, de asemenea și a prezenței micobacteriei tuberculosis. Se recurge la **cercetări serologice** și/sau bacteriologice ale sângelui, conținutului duodenal etc.

Cu scopul diagnosticului diferențial, se efectuează **metode imagistice de diagnostic**:

- examenul radiologic (fig. 3);
- tomografia computerizată (fig. 4);
- rezonanța magnetică nucleară;
- endoscopia, inclusiv cu capsula video (fig. 5).

Simptomele morfologice și funcționale, caracteristice pentru anumite forme nosologice, sunt descrise detaliat în compartimentele corespunzătoare.



Fig. 3. Examenul radiologic cu dublu contrast în enterita cronică



Fig. 4. Tomografia computerizată a intestinului subțire (îngroșarea difuză a peretelui intestinului subțire, ascita)



Fig. 5. Capsula video pentru endoscopie

PRINCIPIILE DE TRATAMENT AL DIAREEI CRONICE. Principiile de tratament al diareei cronice se deosebesc esențial de cele ale diareei acute. Formele nosologice, etiologia și patogenia lor sunt atât de variate în diareea cronică, încât nu permit a vorbi despre tratamentul sindromului în general. Managementul bolnavului cu sindromul diareei cronice constă în stabilirea formei nosologice a bolii și în administrarea unui *tratament etiopatogenetic* adecvat. Astfel, în cazul patologiei intestinale infecțioase (boala Whipple, tuberculoza intestinală, colita pseudomembranoasă) se administrează terapii antibacteriană corespunzătoare; în cazul patologiei inflamatorii nespecifice (colita ulceroasă nespecifică, boala Crohn) – preparate ale acidului-5-aminosalicilic și corticosteroizi; în enteropatia glutenică tratamentul de bază este respectarea dietei fără gluten etc. (tratamentul formelor nosologice este elucidat detaliat în compartimentele corespunzătoare).

Preparatul, folosit cu succes în tratamentul diareei motorii și secretorii (în tumorile hormonal-active ale TGI: VIP-om, gastrinom, sindrom carcinoid; în SIDA, în enteropatie diabetică etc.), este *sandostatinul* (*octreotid*). Sandostatinul este analogul sintetic al somatostatinei, efectul antidiareic al căruia este condiționat de inhibarea sintezei unui șir de hormoni gastrointestinali și de amine biogene, care stimulează secreția de apă și de electroliți în intestin. Sandostatinul se indică câte 50-100 μg pe zi, în 2-3 prize, doza se modifică în funcție de efectul terapeutic.

Terapia de rehidratare, substanțele antidiareice simptomatice (vezi „Diareea acută”) sunt secundare și nu pot substitui tratamentul etiopatogenetic.

Bibliografie

1. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM., *Infectious diarrhea in developed and developing countries* (review) *Journal of Clinical Gastroenterology* 39 (9) 2005, 757-773
2. DuPont AW, DuPont HL., *Travelers' diarrhea: Modern concepts and new developments/Current Treatment Options in Gastroenterology* 9(1) 2006, 13-21
3. Floch MH et al., *Recommendations for probiotic use in diarrhea*. *Journal of Clinical Gastroenterology* 40 (3) 2006, 275-278.
4. Gherasim L., *Medicina internă*. Vol.3, Bolile digestive hepatice și pancreatice. București, 2002: 381-408.
5. Grigorescu M., *Tratat de Gastroenterologie*. Vol. 1. România, 2001: 101-122.
6. Headstrom P. D., Surawicz C. M., *Chronic diarrhea / Clinical Gastroenterology and Hepatology* 3 (8) 2005, 734-737.
7. Hookman P., Barkin J. S., *Guidelines for prevention, surveillance, diagnosis, and treatment, in this new era of more virulent strains of Antibiotic Associated Diarrhea (AAD), Clostridium Difficile-Associated Diseases/Diarrhea (CDAD)*

- and Clostridium Difficile Colitis (CDAC)/ Practical Gastroenterology 30 (6) 2006, 65-82.*
8. John G. Bartlett., Treatment of Clostridium difficile-associated disease (CDAD). *Med Lett Drugs Ther.* 2006; 48:89-90, 92.
 9. Tovanson A., *Virtual endoscopy*. London, 2006, 125 p.
 10. Wingate D., *Introduction: dogma, doubt and diarrhea // The management of acute diarrhea: current controversies – and best practice. Materials of satellite symposium. 9-th United European Gastroenterology Week. – Amsterdam, 2005.*
 11. Белоусова Е. А., Румянцев В. Г., Мишуrowsкая Т. С. и др., *Новые возможности применения сандостатина в гастроэнтерологии / Клини. фармакология и терапия, 2000 (1), 36-39.*
 12. Григорьев П.Я., Яковенко А.В., *Клиническая гастроэнтерология*. Москва, 2001: 385-392.
 13. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., *Синдром диареи*. Москва, 2000.
 14. Мягкова Л. П., *Заболевания с синдромом резистентной диареи. / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999, N 6: 62-67.*
 15. Фролькис А. В., Горанская С. В., *Интестинальные энзимопатии*. Кишинев, 1982.
 16. Шептулин А.А., *Синдром диареи и возможности применения различных форм имодиума в его лечении. / Болезни органов пищеварения, Том 3, N2, 2001: 46-50.*

CONSTIPAȚIA

Constipația reprezintă una dintre cele mai frecvente acuze gastrointestinale, îndeosebi la vârstnici. Frecvența scaunului fiziologic în diferite zone (populații) socio-geografice poate oscila de la 3 ori și mai mult pe zi (de exemplu, în tropice, unde predomină alimentele de origine vegetală și o cantitate mare de lichide) până la 3 ori pe săptămână (în țările industrial dezvoltate, unde predomină alimentația rafinată și consumul redus de lichide).

În conformitate cu criteriile internaționale (criteriile de la Roma II, 1999), **constipația cronică se caracterizează prin prezența a două sau mai multe simptome:**

- **două sau mai puține acte de defecație pe săptămână;**
- **consistența densă a scaunului (sub formă de „cocoloașe”) în > 25% cazuri;**
- **încordarea ocupă mai mult de 25% din timpul defecației;**
- **senzație de evacuare incompletă în > 25% cazuri;**
- **necesitatea manipulațiilor manuale în > 25% cazuri (de exemplu, evacuarea „digitală”, susținerea manuală a planșeului pelvian etc.).**

Conform datelor epidemiologice, de constipație suferă aproximativ 2% din populația SUA și a Europei de Vest. Constipația cronică este o cauză foarte frecventă de adresări la medic (2,5 milioane anual în SUA) și că mai frecvent pacienții neargumentat și neadecvat își autoadministrează laxative. Constipațiile se înregistrează de 3 ori mai frecvent la femei și răspândirea lor crește considerabil odată cu vârsta: 65-75 ani – 4-5% din populație, > 75 ani – 6-7% și mai mult.

Marea majoritate a cazurilor de constipație cronică este legată de patologia funcțională a intestinului și numai un număr mic este cauzat de afectările organice ale colonului sau ale zonei anorectale. Constipația cronică, care nu reprezintă un simptom al altei boli și nu este condiționată de afectarea organică a intestinului, reprezintă o unitate nosologică independentă – **constipație funcțională**, care se referă la bolile funcționale ale TGI.

PATOGENIE. Apariția constipației poate fi condiționată de încetinirea tranzitului intestinal sau de dereglarea actului de defecație. Aceste două mecanisme se pot asocia.

Activitatea motorie la nivelul colonului se caracterizează prin 3 tipuri de contracții:

- unde rapide cu amplitudine joasă;
- unde rare cu amplitudine înaltă;
- unde tonice.

Tipurile de unde unu și trei asigură contracții segmentare, datorită cărora are loc absorbția apei și a electroliților. Ele sunt nepropulsive. Undele de tipul doi

sunt propulsive, ele apar în diferite segmente ale colonului și contribuie la mișcarea conținutului intestinal spre segmentele distale.

Reglarea activității motorii a intestinului depinde de:

- inervația intramurală și externă;
- acțiunea factorilor endocrini;
- particularitățile conținutului intestinal.

Tranzitul intestinal se încetinește, de exemplu, în urma intensificării undelor neperistaltice, controlate de sistemul nervos simpatic, sau a reducerii undelor peristaltice, controlate de inervația parasimpatică. Dereglarea inervației intramurale (propriei) a colonului poate fi atât congenitală, cât și dobândită. La prima se referă boala Hirschprung – boală congenitală, la baza căreia se află aganglioza și dereglarea complexă a inervației unor segmente ale colonului. Dereglările dobândite ale inervației intestinale se atestă, de exemplu, în neuropatia diabetică.

În reglarea motilității intestinului gros un rol esențial, pe lângă hormonii gastrointestinali, îl au și alți factori endocrini. De exemplu, deficitul hormonilor glandei tiroide cauzează hipotonia musculaturii netede și reducerea sensibilității ei la factorii stimulatori. În consecință, în hipotireoză timpul tranzitului pe intestin se mărește de 2 ori. În hiperparatireoză cauza principală a constipației o constituie, probabil, hipercalcemia, care duce la micșorarea tonusului musculaturii netede a intestinului.

Influența conținutului luminal intestinal asupra vitezei tranzitului pe intestin se efectuează prin acțiune mecanică (volumul conținutului) și fizico-chimică.

Una dintre cauzele foarte frecvente ale prelungirii timpului de tranzit intestinal este mărirea esențială a dimensiunilor colonului (megacolon, megarect etc.). Această patologie se diagnostichează la 50% dintre pacienți. Trebuie menționat, însă, că mărirea dimensiunilor colonului nu totdeauna este cauza primară a constipației. Din contră, megacolonul poate fi secundar, cauzat de constipația cronică de diferită genă.

La baza patogeniei constipației poate fi și dereglarea actului de defecație. Defecația se produce prin 2 mecanisme: primul – mărirea presiunii intraabdominale ca rezultat al contracției mușchilor peretelui abdominal și ai diafragmei; al doilea – relaxarea sfincterelor intern și extern ale rectului. Actul de defecație se dereglează în caz de:

- micșorare a sensibilității rectului;
- slăbiciune a mușchilor netezi și striati ai planșeului pelvian;
- spasm al mușchilor netezi și striati ai planșeului pelvian;
- imposibilitatea creșterii presiunii intraabdominale.

Reprimarea sistematică a chemărilor la defecație duce la micșorarea sensibilității rectului și poate fi cauza constipației cronice.

Astfel, constipația cronică se poate produce sub influența diverselor mecanisme patogenetice sau prin asocierea lor (*tab. 1*).

Tabelul 1

CLASIFICAREA PATOGENETICĂ A CONSTIPAȚIEI CRONICE**Constipația prin dereglarea tranzitului**

- Hipo- sau atonia intestinului
- Hipertonie (hipersegmentarea) intestinului
- Creșterea dimensiunilor colonului (megacolon, dolico colon dolicosigma etc.)
- Obstrucția intestinului (tumoare, cicatrice, aderențe etc.)
- Anomalii anatomice (boala Hirschprung, miopatia viscerală etc.)

Constipația prin dereglarea evacuării

- Dereglarea funcției pelviene și/sau a sfincterului anal extern (sindromul spasmului mușchilor planșeului pelvian, anism, disinergia mușchilor planșeului pelvian)
- Obstrucția planșeului pelvian (prolaps rectal, rectocele, enterocele etc.)

Tabelul 2

CAUZELE PRINCIPALE ALE CONSTIPAȚIEI

<p>Exogene</p> <ul style="list-style-type: none"> • alimentația neadecvată (deficit de lichid și/sau fibre vegetale) • ignorarea actului de defecație <p>Morfologice</p> <ul style="list-style-type: none"> • colorectale: tumori, stricturi diverticuli ș.a. • anorectale: inflamație, prolaps, rectocele, fisuri, stricturi ș.a. <p>Dismetabolice, endocrine</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipokaliemie • hipercalcemie • hiperparatiroidism • hipotireoză • diabet zaharat • boala Addison • feocromocitom • porfirie • uremie • amiloidoză • sclerodermie, polimiozită • sarcină 	<p>Neurologice</p> <ul style="list-style-type: none"> • patologia SNC: boala Parkinson, scleroza diseminată, ischemia, tumoare • boala Hirschprung (aganglionică) <p>Medicamentoase</p> <ul style="list-style-type: none"> • analgezice, opiacee • antiinflamatorii nesteroidiene • preparate anticolinergice • antidepresive triciclice • preparate antihistaminice • hipotensive: antagoniști de Ca, ganglioblocanți • chimioterapie • săruri de metale: aluminiu (antacide, sucralfat), sulfat de bariu, bismut, calciu, metale grele <p>Boli cu patogenie neprecizată</p> <ul style="list-style-type: none"> • sindromul colonului iritabil • constipație funcțională • disfuncția planșeului pelvian
--	---

CLASIFICARE. Constipația se clasifică în acută, episodică și cronică. Constipația se consideră cronică dacă simptomele caracteristice se mențin nu mai puțin de 12 săptămâni (continuu sau nu) timp de 12 luni.

Din punct de vedere etiopatogenetic, constipația se clasifică în primară (idiopatică) și secundară (simptomatică). Se diferențiază, de asemenea, constipații organice (obstructive) și funcționale.

Cauzele principale ale constipației sunt elucidate în tabelul 2. La pacienți frecvent se evidențiază concomitent mai multe cauze de producere a constipației (de ex., în boala ulceroasă – alimentația neadecvată, aciditatea crescută, administrarea antacidelor).

Din punct de vedere practic, este rațională relevarea bolilor și a stărilor care prezintă cel mai frecvent și cel mai rar cauzele constipației. La primele se referă:

- constipația funcțională (constipația idiopatică cu tranzit intestinal încetinit);
- sindromul colonului iritabil;
- obstrucția (mai des anorectală).

TABLOUL CLINIC al constipației se constituie atât din simptomele proprii constipației, cât și din simptomele generale ale bolii, o manifestare a căroră este și constipația. Simptomele constipației sunt:

- reducerea frecvenței actelor de defecație (< 2/săptămână);
- consistența densă, scaunul fragmentat (sub formă de „cocoloașe”);
- reducerea masei scaunului (în medie < 100 g pe zi);
- încordarea, care ocupă >25% din timpul defecației;
- senzație de defecație incompletă;
- necesitatea manipulării manuale la defecație (de ex. evacuarea „digitală”, susținerea manuală a planșeului pelvian etc.).

Durerile abdominale din cadrul constipației cronice pot avea caracter divers. Durerile colicative, însoțite de balonarea abdomenului, care diminuează după defecație sunt caracteristice pentru sindromul colonului iritabil. Constipația funcțională cu tranzit încetinit nu este însoțită de obicei de sindrom dur. Durerile abdominale permanente și/sau îndelungate sunt specifice pentru afectări organice (tumoare, stricturi ș. a.). Disfuncția planșeului pelvian poate fi însoțită de rectalgii. Apariția durerilor anale e caracteristică pentru afectări organice: hemoroizi, fisuri ș. a. Ultimele pot fi la rândul lor atât consecința, cât și cauza constipației.

Prezența sângelui în materiile fecale este un simptom de alarmă a afectării organice a intestinului (tumoare, diverticulită, colita ulceroasă nespecifică cu constipație sau diaree „falsă” ș. a.). Fragmente de scaun, acoperite cu sânge sunt caracteristice pentru fisurile anale, hemoroizi.

În cazul constipației îndelungate „decompensate” pot apărea simptome generale: astenie, cefalee, micșorarea poftei de mâncare, insomnie. Subfebrilitatea și febra sunt posibile în cazul formațiunilor maligne, al stenozelor și compresiunilor de geneză inflamatorie, al diverticulitei etc.

Anamneza și examenul obiectiv permit determinarea simptomelor patologiei metabolice, endocrine sau neurologice, care este însoțită de constipație funcțio-

onală. Percuția și palparea abdomenului relevă segmente dure, spasmate ale intestinului (de origine atât funcțională, cât și organică), formațiuni de volum (tumoare, fecalom).

Este necesară examinarea zonei anorectale pentru depistarea prolapsului rectului, hemoroizilor, fisurilor, fistulelor, neoformațiilor.

DIAGNOSTIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. În majoritatea cazurilor, diagnosticul sindromului de constipație nu prezintă dificultăți. O problemă diagnostică serioasă o prezintă stabilirea cauzelor constipației și diagnosticul nosologic.

Constipațiile acute sunt „de situație”, survin unor circumstanțe: călătorie, lipsa condițiilor obișnuite pentru defecație, administrarea medicamentelor, alimentație redusă sau dietetică, stres psihoemoțional. Aceste stări nu necesită o investigație detaliată și dispar după înlăturarea factorului cauzal. Constipația acută se poate produce pe fundalul acutizării bolii ulceroase, în tromboza nodulilor hemoroidali etc., ceea ce nu reprezintă o dificultate în stabilirea diagnosticului, nu necesită investigație detaliată și se înlătură în urma tratamentului bolii de bază.

Constipația cronică necesită un diagnostic diferențial detaliat. Anamneza amănunțită și examenul obiectiv contribuie la stabilirea diagnosticului. Debutul bolii după naștere sau în copilăria precoce permite de a presupune o anomalie de dezvoltare. Debutul recent al bolii, evoluția progresivă, apariția semnelor de alarmă (sânge în materiile fecale, febră, scădere în greutate, anemie) denotă o afectare organică a intestinului, în primul rând de geneză tumorală. Evoluția de lungă durată fără simptome de alarmă este caracteristică pentru constipația funcțională.

Datele anamnestice și examenul obiectiv permit suspectarea sau stabilirea unei patologii endocrine (diabet zaharat, hipotireoză, hiperparatiroidism etc.), neurologice (boala Parkinson, scleroză diseminată), dismetabolice (hipokaliemie, hipercalemie, amiloidoză etc.).

Conform rezultatelor investigațiilor în rândul populației, cele mai frecvente boli care evoluează cu constipație sunt sindromul colonului iritabil și constipația cronică idiopatică (inclusiv constipația funcțională cu tranzit încetinit și disfuncția planșeului pelvian). Aceste două afecțiuni reprezintă o patologie funcțională cu etiologie și patogenie necunoscută și, prin urmare, fără criterii certe de diagnostic (lipsește standardul „de aur” de diagnostic). De fapt, diagnosticul de constipație funcțională sau sindromul colonului iritabil este un diagnostic de excludere. În acest caz, pe lângă excluderea constipației funcționale secundare, se cere de exclus și originea organică a bolii: stricturi, compresiuni, neoformațiuni, diverticuli ș.a. Pentru aceasta se fac investigații radiologice (radiografia panoramică a cavității abdominale, irigoscopia) și endoscopice (colonoscopia, rectoromanoscopia). În afară de evidențierea obstrucției morfologice, investigațiile radiologice și endoscopice permit depistarea megacolonului, dolicozonului, dolicosigmei, rectocelelor ș.a.

Investigațiile enumerate sunt suficiente în majoritatea cazurilor pentru diagnosticul nosologic și indicarea unui tratament adecvat. Dacă la bolnav nu s-a relevat cauza producerii constipației cronice cu ajutorul metodelor enumerate mai sus și nu se determină „simptome de alarmă”, se stabilește diagnosticul de constipație funcțională (bolnavul acuză numai constipație) sau sindromul intestinului iritabil (bolnavul acuză dureri abdominale) și se indică tratament de probă, timp de 1-2 luni. Eficacitatea tratamentului confirmă diagnosticul (vezi „Sindromul colonului iritabil”).

TRATAMENTUL constipației cronice trebuie să fie treptat, începând cu măsuri generale și modificarea regimului alimentar.

Măsurile generale prevăd mărirea activității fizice, exerciții pentru întărirea musculaturii abdominale și a planșeului pelvian, masaj abdominal ș.a. Cel mai important este restabilirea reflexului de defecație. Se recomandă respectarea unui orar constant de evacuare (preferabil matinal, după micul dejun). Inițial se admite utilizarea microclismelor (<200 ml) sau a supozitoarelor cu glicerină pentru dezvoltarea senzației de defecație. Pentru bolnavii cu constipație este importantă respectarea **regimului alimentar**, a unui ritm constant de alimentație, ce asigură normalizarea funcției reflexe a intestinului. Se recomandă o dietă cu conținut sporit de stimulatori mecanici și chimici ai motilității, la care se referă acizii biliari, dulciurile, acizii organici, soluțiile hipertone, grăsimile, alimentele reci și celuloza. Un efect stimulant au prunele, îndeosebi uscate, pâinea neagră, fructele și legumele crude, curmalele, smochinele, pâinea cu conținut crescut de țărâță, crupele de hrișcă, arpacaș, murăturile, scrumbia, cvasul, grăsimile în cantități mari, îndeosebi smântâna și frișca, dulciurile, produsele acidolactice cu aciditatea mai mare de 90-100°. Regimul alimentar al bolnavilor cu constipații trebuie să fie îmbogățit cu fibre alimentare, în primul rând fructe și legume crude, în caz de necesitate se adaugă țărâță măcinată, produse cu pectină. Regimul alimentar, îmbogățit cu fibre alimentare, trebuie să fie însoțit de consumul a 1,5 - 2,5 litri de lichid pe zi. Trebuie limitat consumul produselor bogate în calciu (brânza), taniină (ceaiul negru, cacao).

Preparatele laxative sunt indicate numai dacă toate măsurile enumerate mai sus nu sunt eficiente.

Conform Ghidului Practic al Organizației Mondiale de Gastroenterologie, preparatele de primă linie în tratamentul constipațiilor cronice sunt **substanțele laxative „de volum”** ce sporesc volumul conținutului intestinal. Acestea sunt produse de origine vegetală, cu un conținut sporit de polizaharide (*celuloză, hemiceluloză, metilceluloză, lignină*), ce nu se fermentează în intestin și sunt capabile să lege o cantitate mare de apă, care de multe ori depășește masa lor. *Fibrele alimentare* au capacitatea de a capta și a reține acizii grași, care sunt laxative naturale. În afară de aceasta, constituind un substrat pentru alimentarea florei endogene, ele contribuie la normalizarea microflorei intestinale, care de asemenea duce la înlăturarea constipației. Fibrele alimentare nu au acțiune negativă asupra intestinului și organismului în întregime și de aceea pot fi consumate timp îndelungat.

Se recomandă de inițiat tratamentul cu tărâță opărită ce se adaugă la alimente (de la 3 la 6 linguri pe zi), sporind concomitent consumul de lichid până la 2-3 litri zilnic. Tărâța, ca și alte substanțe „de volum”, „de umplere a intestinului”, nu are un efect terapeutic imediat (în tranzitul încetinit el poate apărea la 5-10-a zi). Folosirea tărâței este însoțită de meteorism, ce poate cauza disconfort și dureri abdominale. În cazul ineficienței tratamentului se poate administra celuloză, hemiceluloză. Cel mai eficient laxativ de volum este *psilium* – fibre din membranele semințelor de pătlagină (*mucofalk*). Preparatul reține de 40 ori mai mult lichid decât masa lui proprie, nu provoacă meteorism evident, este bine tolerat de bolnavi. Doza indicată a mucofalkului depinde de expresia constipației și constituie 5g 2-6 ori pe zi. Efectul apare treptat și pentru normalizarea funcției intestinului e necesară o administrare îndelungată a preparatului, timp de 2-6 luni.

Grupa II de preparate o constituie **laxativele osmotice**. Efectul lor purgativ este mai pronunțat decât cel al fibrelor alimentare. Preparatele acestei grupe (*săruri de magneziu, natriu*) se administrează pe termen scurt pentru evacuarea intestinului, deoarece administrarea lor îndelungată duce la dereglarea bilanțului hidro-electrolitic.

Lactuloza (dufalac) și *polietilenglicolul (forlax)* sunt preparate pentru folosire îndelungată. Lactuloza reprezintă un dizaharid sintetic, inexistent în natură, compus din galactoză și fructoză. Lactuloza nu se scindează de enzimele digestive și în formă nemodificată nimereste în intestinul gros, unde servește ca mediu nutritiv pentru bifido- și lactobacterii, care o metabolizează până la acizi organici. Drept rezultat scade pH-ul în colon și este stimulat peristaltismul intestinului gros. Astfel, lactuloza este nu numai un laxativ inofensiv, dar și un reglator al biocenozelor intestinale. Lactuloza practic nu are contraindicații și efecte secundare. În constipații se administrează câte 15-45 ml/zi.

Laxativele „de volum” și laxativele osmotice pot fi combinate, fapt ce contribuie la micșorarea dozei ambelor preparate.

Substanțele ce emoliază conținutul intestinal (*ulei de vaselină, clisma cu ulei*) au o aplicare limitată din cauza efectelor adverse (dereglarea absorbției, reacție granulomatoasă).

La laxativele stimulante se referă: *uleiul de ricină (acid ricinoleic)*, *antrachinonele (aloe, scoarță de crușin)*, *derivați de difenilmetan (bisacodil, picosulfat de natriu)*. Antrachinonele sunt utilizate de pacienți în calitate de autotratament. Originea vegetală a acestor substanțe creează iluzia administrării inofensive. Ele intră în componența suplimentelor biologice și a diferitor „ceaiuri” pentru curățarea intestinului, ficatului, sistemului biliar, pentru slăbire. Concomitent acestea sunt cele mai periculoase laxative, ele se administrează în cure scurte și numai în cazul ineficienței altor laxative mai fiziologice. Folosirea îndelungată a antrachinonelor duce la dezvoltarea intestinului gros „inert” și la pseudomelanoza intestinului – depunerea pigmentului în membrana mucoasă. Multiplele investigații din ultimii ani au pus în evidență faptul că folosirea îndelungată a laxativelor stimulante este asociată cu creșterea riscului de dezvoltare a cancerului intestinal.

Concomitent cu laxativele, pentru tratarea constipației cronice se folosesc **spasmoliticele miotrope și prokineticele**. Spasmoliticele miotrope: *mebeverinum hidroclicloridum (duspatalin)*, *pinaverium bromidum (dicetel)*, *otilonium bromidum (spasmomen)* - sunt eficiente în cazul constipațiilor spastice și în sindromul intestinului iritabil. Prokineticele sunt eficiente în constipațiile atonice și hipotonice. *Trimebutina (debridat, modulon)* – agonist al receptorilor opioizi, s-a manifestat ca un regulator universal al motilității intestinale. Trimebutina stimulează activitatea propulsivă a intestinului. Se administrează câte 300 mg/zi, în 3 prize, în caz de necesitate, doza poate fi mărită după 7 zile până la 600 mg/zi.

Bibliografie

1. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on constipation. 2007, www.guideline.gov
2. Drossman D.A., *An overview of the Rome Process and What is New in Rome III*. Gastroenterology, 2006; 130:1552-1556.
3. Fusgen I., Schumann C., *Clinical features and treatment of constipation*. (Клинические аспекты и лечение запора). Москва, 2005, 54 с.
4. Gherasim L., *Medicina internă*. Vol.3. Bolile digestive hepatice și pancreatice. București, 2002: 381-408.
5. Grigorescu M., *Tratat de Gastroenterologie*. Vol. 1. România, 2001: 134-143.
6. Hallmann F., *Toxicity of commonly used laxatives*. / Medical Science, 2000, Vol.6, N 3, 618-628.
7. Heading R., Bardhan K., Hollerbach S., Lanas A., Fisher G., *Systematic review: The safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome - A European perspective* / Alimentary Pharmacology & Therapeutics 24 (2) 2006, 207-236.
8. John F. Johanson., *Review of the Treatment Options for Chronic Constipation*, posted 05.02.2007, www.medscape.com.
9. Longstreth G. F., Thompson W. G., Chey W. D. Et al., *Functional Bowel Disorders*. Gastroenterology, 2006; 130:1480-1491.
10. OMGE Practice Guideline: Constipation. 2004 www.omge.org/
11. Григорьев П. Я., Яковенко А. В., *Клиническая гастроэнтерология*. Москва, 2001: 476-486.
12. Дюкро Ф., *Запор: диагностика и тактика ведения больных*. / Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2002, N1, с. 35-37.
13. Маев И. В., Самсонов А. А., *Синдром хронического запора*. Учебное пособие. Москва, 2005, 96 с.
14. Румянцев В. Г., *Запоры: тактика ведения пациента в поликлинике*. / Consilium medicum, 2002, N1, электронная версия.
15. *Синдром раздраженного кишечника*. Под ред. И. В. Маева, Москва, 2004, 72 с.

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Termenul de sindrom de *malabsorbție* a fost propus în 1953, însă până în prezent în literatura de specialitate de expresie engleză, română și rusă nu se dă o interpretare unică a lui și nu se delimitează strict de sindroamele de *maldigestie*, *malnutriție* ș.a.

Sindromul de malabsorbție este definit ca un simptomocomplex de manifestări clinice și paraclinice, cauzat de tulburări de utilizare digestivă a produselor alimentare.

Din punctul de vedere al fiziologiei digestiei alimentelor, sindromul de malabsorbție se poate produce prin tulburarea mecanismelor intraluminale de digestie a alimentelor (sindrom de maldigestie) și prin dereglarea digestiei parietale cu insuficiența absorbției intestinale (sindrom de malabsorbție în sens îngust).

Termenii „sindrom de malasimilație”, „malnutriție”, „denutriție” sunt analogici termenului „sindrom de malabsorbție” (în sens larg), dar au o circulație restrânsă.

PATOGENIE. Digestia produselor alimentare complexe (polimeri) se începe în cavitatea bucală și se termină în colon (cu ajutorul microflorei intestinale). În lumenul intestinului subțire se realizează etapele principale de hidroliză a proteinelor, lipidelor, glucidelor și acizilor nucleici. Aceasta este digestia luminală, la care participă saliva, sucii gastric, bila, secretul pancreatic cu un rol esențial al fermenților pancreatici. Etapele ulterioare ale hidrolizei se produc la suprafața intestinului, pe membrana enterocitelor. Aceasta este digestia parietală, care se produce sub acțiunea enzimelor intestinale și a fermenților pancreatici, adsorbiți pe suprafața membranelor intestinale. În timpul digestiei luminală se hidrolizează moleculele alimentare mari, iar în cadrul digestiei parietale se realizează scindarea ulterioară a moleculelor mai mici, în special a oligomerilor până la monomeri, care se absorb în intestinul subțire. Procesul de absorbție în intestinul subțire depinde atât de integritatea morfofuncțională a mucoasei intestinului subțire, cât și de starea funcțională a mecanismelor transmembranare specifice de transport și de starea funcțională a sistemului limfatic și sangvin. Absorbția alimentelor în diferite segmente ale intestinului este neuniformă. Astfel, absorbția fierului și a calciului are loc în duoden, a acidului folic – în jejun, a vitaminei B₁₂ – în segmentele distale ale ileonului.

Maldigestia reprezintă dereglarea digestiei intraluminale (fermentative), care se produce prin mecanisme multiple:

- insuficiența de secreție propriu-zisă (aclorhidrie, rezecția stomacului, insuficiența secretorie a pancreasului, carența dizaharidazică ș.a.);

- deficit de stimulare a secreției enzimatice (hipo- și aclorhidrie, stenoză pilorică, duodenostază);
- modificarea condițiilor optime de activitate enzimatică (de exemplu inactivarea lipazei în sindromul Zollinger-Ellison din cauza reducerii pH-ului);
- lipsa sau deficitul unor factori de activare enzimatică (deficit de săruri biliare în hepatopatii, în sindroame colestatice intra- și extrahepatice);
- accelerarea tranzitului intestinal (malabsorbție prin deficit de timp).

Malabsorbția, ca tulburare a proceselor de absorbție, poate fi cauzată de:

- reducerea suprafeței absorbtive (rezeecția intestinului, operații by-pass, fistule interintestinale);
- reducerea capacității de absorbție (atrofia mucoasei, exsudare evidentă);
- reducerea timpului de contact al chimului cu mucoasa în cazul tranzitului accelerat;
- dereglarea metabolismului intracelular;
- dereglarea eliminării sau sintezei elementelor în sistemul sangvin și limfatic.

Sindromul de malabsorbție se poate produce și ca o consecință a următorilor factori:

- tulburarea de transport al elementelor în sistemul sangvin și limfatic (afecțiuni vasculare, stază limfatică, insuficiență cardiacă);
- sindromul intestinului subțire contaminat (dereglarea proceselor de digestie și de absorbție a alimentelor condiționată de prezența microflorei necaracteristice în intestinul subțire);
- dezechilibru accentuat în alimentație.

În majoritatea cazurilor în sindromul de malabsorbție se atestă dereglarea absorbției multor substanțe și mai rar se întâlnește *malabsorbția selectivă*. Malabsorbția selectivă este determinată genetic de deficitul unei anumite enzime.

CLASIFICARE. În aspect de medicină practică, se preferă o clasificare pe criterii patogenetice. Această clasificare permite o orientare mai ușoară în selecția mijloacelor de diagnostic și de tratament (*tab. 1*)

Tabelul 1

CLASIFICAREA ETIOPATOGENETICĂ A SINDROMULUI DE MALABSORBȚIE

Sindrom de malabsorbție prin insuficiența digestiei intraluminală

- Condiții asociate cu patologia stomacului
 - Rezeecție gastrică
 - Aclorhidrie
 - Sindrom Zollinger-Ellison

- Condiții asociate cu insuficiența exocrină a pancreasului
 - Pancreatită cronică
 - Tumori pancreatice
 - Rezecția pancreasului
 - Fibroză chistică ș.a.
- Condiții asociate cu patologia hepatică și biliară
 - Afectări parenchimotoase grave ale ficatului
 - Colestază intra- și extrahepatică
- Condiții asociate cu patologia intestinului subțire
 - Sindromul intestinului subțire contaminat
 - Carență dizaharidazică primară și secundară
 - Deficitul congenital al enterochinazei
 - Rezecția intestinului sau operații by-pass
 - Tranzit rapid („maldigestie prin lipsă de timp”)
- Alte condiții
 - Acțiunea medicamentelor (precipitarea sau sechestrarea sărurilor biliare sub acțiunea neomicinei, colesteraminei, sărurilor de aluminiu etc.)
 - Afectări de iradiere

Sindrom de malabsorbție prin tulburări de absorbție

- Condiții asociate cu reducerea semnificativă a suprafeței de absorbție (rezecția intestinului subțire, operații by-pass, fistule ale intestinului subțire)
- Condiții asociate cu afecțiuni ale intestinului subțire
 - Enteropatie glutenică
 - Boala Crohn
 - Enteropatie alergică
 - Enteropatii infecțioase (boala Whipple, tuberculoza intestinală, sprue tropical)
 - Enteropatii parazitare (lamblioză, strongiloidoză ș.a.)
 - Enteropatii de iradiere
 - Amiloidoză intestinală
- Obstacol în drenajul limfatic al intestinului (limfadenopatii infecțioase și neoplastice, limfangiectazie ș.a.)
- Malabsorbție ereditară selectivă
- Malabsorbție congenitală globală
- Mastocitoză sistemică

Sindrom de malabsorbție în afecțiuni extradigestive

- Boli cardiovasculare generatoare de stază sau de ischemie în bazinul vaselor mezenterice (pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă dreaptă, vasculite, ateroscleroza vaselor mezenterice)
- Colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos ș.a.)
- Afecțiuni endocrine (hipertiroidism, insuficiența suprarenală, diabet zaharat)
- Enteropatie asociată cu HIV

Sindrom de malabsorbție cauzat de deficit sau dezechilibru alimentar

Pentru alegerea unei tactici de conducere a pacientului, pentru aprecierea capacității de muncă și a prognosticului, este binevenită clasificarea sindromului de malabsorbție după gradul de severitate (tab. 2).

Tabelul 2

**CLASIFICAREA SINDROMULUI DE MALABSORBȚIE
DUPĂ GRADUL DE SEVERITATE**

Grad ușor

- Sindrom astenic
- Deficit al nutrienților, microelementelor, vitaminelor etc., apreciat numai la investigațiile de laborator
- Pierderea în greutate neatestată sau ușoară

Grad mediu

- Sindrom astenic manifest
- Deficit al nutrienților, microelementelor, vitaminelor etc., manifestat clinic
- Reducerea moderată a masei corporale (< 15%)

Grad sever

- Sindrom astenic, sindrom depresiv și alte tulburări psiho-emoționale
- Simptomatologie clinică manifestă a hipoproteinemiei, a dezechilibrului microelementelor, a hipovitaminozei, a dishormonozelor ș.a.
- Deficit ponderal (până la 30%) și mai mult în cașexie)

TABLOU CLINIC. Manifestările clinice ale sindromului de malabsorbție sunt variate: de la manifestări subclinice, ce se confirmă la examenul de laborator, până la simptome clinic manifeste și stare generală gravă a bolnavului. Simptomele clinice pot fi divizate în intestinale și extraintestinale.

Manifestările intestinale reflectă afecțiunea de bază, pe fundalul căreia s-a dezvoltat sindromul de malabsorbție. Cel mai frecvent simptom este *diareea cronică*, îndeosebi de tip secretor, cu o cantitate abundentă de materii fecale neformate, adesea – *steatoreea*. Trebuie menționat că diareea nu este simptom obligatoriu pentru dezvoltarea sindromului de malabsorbție, uneori se dezvoltă deficitul unor nutrienți, microelemente sau vitamine fără diaree. De exemplu, dereglarea absorbției, în particular a vitaminei B₁₂ în ileita terminală (boala Crohn); malabsorbțiile selective ereditare, enteropatia glutenică a adulților.

Sunt caracteristice *simptomele dispeptice* nespecifice: lipsa poftei de mâncare, până la anorexie sau, invers, apetit crescut; greață, mai rar vomă, meteorism, garguiment intestinal.

Disconfortul sau *durerile abdominale* reprezintă manifestările bolii de bază și pot avea caracter variat.

Manifestările extraintestinale reflectă sindromul de carență a nutrienților. Cea mai obișnuită constatare este *deficitul ponderal*, de la pierderea moderată în greutate până la cașexie. Se asociază cu astenia, reducerea capacității de muncă, hipotonia, depresia.

Carența vitaminelor este cel mai frecvent sindrom care poate fi însoțit de diferite simptome: xeroftalmie, hiperkeratoză (carența vitaminei A), cheilită (carența riboflavinei), glosită (carența vitaminei B₁₂), hemoragii subcutanate (carența vitaminei K), osalgii și miopatii, osteoporoză (carența vitaminei D), dermatită (carența acidului nicotinic), neuropatie și tulburări neurologice (carența vitaminelor B₁, B₆, E).

Manifestările hematologice sunt frecvente și variate. Anemia este adesea prezentă și poate fi feriprivă (microcitară) sau macrocitară, cu sau fără megaloblastoză medulară, prin deficit de vitamină B₁₂ și/sau acid folic. Deseori, deficitul de vitamine și microelemente cauzează o anemie polimorfă cu asocierea semnelor anemiei feriprive și B₁₂-deficitare. În enteropatia glutenică se poate observa o trombocitoză cu trombocite gigante.

Tulburările hidrominerale pot fi însoțite de parestezie, spasmofilie și tetanie (deficit de calciu și magneziu), slăbiciune musculară (deficit de kaliu și magneziu), erupții cutanate, anemie și leucopenie (deficit de zinc și cupru), anemie hipocromă (deficit de fier), tahicardie și hipotonie arterială (deficit de natriu), mialgii, dereglarea ritmului cardiac, adesea extrasistolii (deficit de kaliu). În sindroamele diareice exprimate se întâlnesc semne de deshidratare și pot surveni modificări ale echilibrului acido-bazic (acidoză metabolică).

Uscăciunea tegumentelor, căderea părului, fragilitatea unghiilor, dermatitele, echimozele, glosita, adesea depistate la examinarea bolnavilor cu sindrom de malabsorbție exprimat, sunt condiționate de deficitul de fier și de hipopolivitaminoză (îndeosebi a vitaminei B₁₂, a acidului folic, a acidului ascorbic).

Dereglarea metabolismului proteic cu *hipoproteinemie* severă duce la apariția edemelor periferice, ulterior la acumularea lichidului în cavitatea abdominală și pleurală.

Malabsorbțiile exprimate și de durată conduc la *dereglări hormonale*: dis- și amenoree, impotență, insuficiență suprarenală, tulburări de creștere și de dezvoltare la copii (nanism, infantilism).

DIAGNOSTIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Recunoașterea sindromului de malabsorbție de cele mai multe ori nu este dificilă (e suficientă prezența diareei și a simptomelor clinice de deficit al nutrienților enumerate mai sus). Însă, pentru a iniția un tratament adecvat, se impune a efectua un examen detaliat cu scopul aprecierii caracterului și a gradului de malabsorbție și cu scopul diagnosticului diferențial pentru determinarea formei nosologice a bolii. Spectrul explorărilor morfofuncționale, utilizate pentru diagnosticul bolilor ce evoluează cu sindrom de malabsorbție, este extrem de larg. Schematic el este prezentat în tabelul 3.

Simptomele funcționale și morfologice caracteristice pentru anumite forme nosologice sunt descrise amănunțit în capitolele corespunzătoare.

Cele mai informative teste pentru determinarea tulburărilor de utilizare a factorilor alimentari sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 3

SPECTRUL EXPLORĂRILOR MORFOFUNCȚIONALE ÎN SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Explorări funcționale ale organelor TGI

- explorarea funcției secretorii gastrice
 - explorarea funcției exocrine a pancreasului
 - explorarea funcției sistemului hepatobiliar
 - explorarea funcției digestive și absorbitive a intestinului subțire
- Explorări bacteriologice, virusologice, parazitologice

Explorări endoscopice ale TGI

Examen morfologic al mucoasei intestinale

Examen radiologic al TGI

Explorarea motilității TGI

Examen de laborator

- static (proteină generală, albumină, electroliți, vitamine, indice de protrombină etc. în serul sangvin)
- teste „de încărcare” (cu D-xiloză, testul respirator cu lactoză etc.)
- explorări imunologice (imunitatea celulară și umorală, prezența anticorpilor specifici și a autoanticorpilor etc.)

Explorări genetice

Tabelul 4

EXPLORĂRILE INSUFICIENȚEI FUNCȚIEI DE DIGESTIE ȘI DE ABSORBȚIE

I. Explorarea utilizării grăsimilor

- examenul coprologic (grăsimi neutre, acizi grași)
- determinarea cantitativă a steatoreei (determinarea cantității de grăsimi în materiile fecale, colectate timp de 24 ore sau 3 zile; patologică se consideră steatoreea zilnică mai mare de 5-7 g grăsimi în dieta obișnuită)
- determinarea concentrației grăsimilor în materiile fecale (indice normal 1-5%, în maldigestie >5%-<9%, în malabsorbție >9%)
- teste cu utilizarea lipidelor marcate cu izotop (I^{131} -acid oleic și I^{131} -glicerino-trioleat) ș. a.*

II. Explorarea utilizării glucidelor

- examenul coprologic (pH<5, prezența amidonului extracelular)
- testul cu D-xiloză (fiziologic după administrarea per os a 25 g de D-xiloză cu urina, timp de 5 ore se elimină ≥ 5 g de substanță; eliminarea a mai puțin de 20% din D-xiloză administrată denotă prezența dereglărilor de absorbție a glucidelor)
- testul de încărcare cu lactoză (permite relevarea deficitului de lactază)
- teste respiratorii cu $14C$ -D-xiloză ș. a.*

III. Explorarea utilizării proteinelor

- examenul coprologic (o cantitate mare de fibre musculare)
- determinarea azotului în materiile fecale (în normă, la utilizarea a 100-120 g proteine/24 ore, cu fecalele se elimină <2,5g/24 ore; valoarea informativă a testului este relativă din cauza diferențierii complicate a aportului exogen de azot)

IV. Explorarea absorbției vitaminelor

- explorări statice ale nivelului vitaminelor în serul sangvin (B₁₂, acid folic, acid ascorbic etc.)
- teste dinamice cu încărcare cu vitamine, inclusiv cu radioizotopi marcați (de exemplu B₁₂, marcat cu Co⁵⁸)

V. Explorarea absorbției acizilor biliari

- teste de încărcare cu utilizarea acizilor biliari
- metoda cromatografiei lichide-gazoase*

* - Metodele n-au utilizare largă, se pot efectua numai în laboratoare speciale

Bineînțeles, pentru diagnosticul sindromului de malabsorbție și diagnosticul diferențial al formelor nosologice nu este necesară efectuarea tuturor explorărilor enumerate mai sus. Este obligatorie efectuarea examenului coprologic, atât macroscopic (masa și forma materiilor fecale, prezența elementelor nedigerate ale hranei, sânge etc.), cât și microscopic (grăsimi neutre, acizi grași, amidon, fibre musculare, leucocite, eritrocite etc.). În calitate de teste orientative disponibile se utilizează: analiza clinică a sângelui (prezența și caracterul anemiei, trombocitozei etc.), determinarea proteinelor și albuminelor, electroliților (ionograma), fierului, indicelui protrombinic, lipidelor în serul sangvin.

Aprecierea concomitentă a testului cu D-xiloză și determinarea steatoreei permit efectuarea diagnosticului diferențial între insuficiența pancreatică exocrină (steatoree cu rezultate normale la testul cu D-xiloză) și patologia intestinului subțire (ambele teste patologice).

Sindromul de malabsorbție asociat cu febră trebuie diferențiat de patologia intestinală infecțioasă, infecția HIV și boala Crohn. Explorările radiologice, endoscopice, ultrasonografice pun în evidență simptomele caracteristice pentru anumite boli intestinale (descrierea amănunțită se dă în capitolele corespunzătoare). Uneori biopsia mucoasei intestinale este necesară pentru confirmarea diagnosticului (enteropatia glutenică, boli inflamatorii intestinale).

TRATAMENT. Obiectivul terapeutic principal în sindromul de malabsorbție constă în tratamentul adecvat etiopatogenetic al bolii de bază, consecința căreia este sindromul de malabsorbție. Concomitent se aplică măsuri pentru corecția tulburărilor hidroelectrolitice, a metabolismului lipidic, glucidic, proteic, vitaminic etc. Tratamentul sindromului de malabsorbție poate fi arbitrar divizat în etiologic, patogenetic și simptomatic.

Tratamentul etiologic este cel mai eficient tratament în bolile cu etiologie cunoscută (tab. 5).

Tabelul 5

**TRATAMENTUL ETIOLOGIC AL BOLILOR
ASOCIATE SINDROMULUI DE MALABSORBȚIE**

Maladii	Tratament
Enterite specifice, boala Whipple	Tratament antibacterian
Sindrom de contaminare a intestinului subțire	Tratament antibacterian Restabilirea eubiozei intestinului subțire (pre- și probiotice)
Enteropatii parazitare	Remedii antiparazitare
Enteropatie glutenică	Dietă aglutenică
Insuficiență dizaharidazică	Excluderea dizaharidelor
Enteropatii alergice	Excluderea alergenului

Tratamentul patogenetic este variat și depinde de cauzele sindromului de malabsorbție (tab. 6).

Tabelul 6

**TRATAMENTUL PATOGENETIC AL BOLILOR
ASOCIATE SINDROMULUI DE MALABSORBȚIE**

Boală sau stare ce provoacă sindrom de malabsorbție	Tratament *
Aclorhidrie, rezecția stomacului	Acid clorhidric, suc gastric, pepsină, acidin-pepsină
Insuficiență exocrină a pancreasului	Fermenți pancreatici (pancreatină, mezim-forte, panzinorm, kreon ș. a.)
Boli inflamatorii intestinale nespecifice	Tratament antiinflamator: <ul style="list-style-type: none"> • preparate ale acidului sulfasalilic și 5- aminosalicilic (sulfasalazină, mesalazină) • corticosteroizi (prednisolon, budesonid) • tratament imunosupresiv (azatioprină, 6-mercaptopurină)
Boli intestinale cu substrat morfologic inflamator: colită de iradiere diverticulită	Tratament antiinflamator: preparate ale acidului sulfasalilic și 5-aminosalicilic (sulfasalazină mesalazină)
Enteropatie glutenică	Corticosteroizi și/sau tratament imunosupresiv (în caz de ineficiență a dietei aglutenice)
Tranzit accelerat pe intestinul subțire	Preparate antidiareice (loperamid)

* - vezi descrierea amănunțită în capitolele corespunzătoare

Tratamentul simptomatic vizează tratamentul anumitor simptome (tab. 7).

Tabelul 7

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC ÎN SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Simptome sau stări	Tratament
Sindrom dolo	Spasmolitice selective și neselective (mebeverină, drotaverină etc.) Analgetice (analgină, baralgină etc.)
Meteorism	Simeticonă (espumizan, metsil)
Rezistență redusă a mucoasei, secreție diminuată a mucusului protectiv	Preparate de bismut (carbonat, subnitrat sau subsalicilat de bismut) Săruri de aluminiu (almagel, fosfalugel) Carbonat de calciu
Diaree	Preparate antidiareice (loperamidă)
Tulburări psiho-emoționale	Preparate antidepresive (amitriptilină, mianserină, venlafaxină etc.) Sedative (în funcție de stare)
Tulburări endocrine	Tratament hormonal de substituție
Măsuri pentru corecția tulburărilor hidro-electrolitice, a metabolismului lipidic, glucidic, proteic și vitaminic	

PROGNOSTICUL sindromului de malabsorbție se apreciază în conformitate cu forma nosologică a bolii și posibilitatea unui tratament etiologic și patogenetic adecvat. De exemplu, tratamentul antibacterian în sindromul intestinului subțire contaminat, respectarea unei diete aglutenice stricte în celiakie, tratamentul de substituție în aclorhidrie și insuficiența pancreatică condiționează un prognostic favorabil. Patologia organică gravă a intestinului (tumori, enterite asociate cu infecția HIV etc.) cu dezvoltarea unui sindrom de malabsorbție grav denotă un prognostic nefavorabil. Prezența unui sindrom de malabsorbție de grad moderat sau grav, indiferent de forma nosologică a bolii, se soldează cu reducerea capacității de muncă și invalidizarea pacienților.

PROFILAXIA sindromului de malabsorbție constă în tratamentul precoce al bolii care evoluează cu dereglarea digestiei și în tratamentul de substituție.

Bibliografie

1. Feldman M., Scharschmidt B.E., Sleisenger M.H. eds., *Gastrointestinal and liver disease*, 1999, CD
2. Gheorghescu B., Rebedea D., Boicescu L., *Sindromul de malabsorbție*. București, 1982
3. Gherasim L., *Medicina internă*. Vol.3. Bolile digestive hepatice și pancreatice. București, 2002: 299-381.

4. Grigorescu M., *Tratat de Gastroenterologie*. Vol. 1. România, 2001: 123-134.
5. Pascu O., *Gastroenterologie*, vol. I, România, 1999: 179-191.
6. Гребенев А. Л., Мягкова Л. П., *Болезни кишечника*. Москва, 1994: 123-134.
7. Григорьев П. Я., Яковенко А. В., *Клиническая гастроэнтерология*. Москва, 2001: 392-396
8. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., *Синдром диареи*. Москва, 2000.
9. Парфенов А.И., *Диарея у взрослых: дифференциальная диагностика и лечение*./Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1997, N 1, 13-21.
10. Фролькис А. В., Горанская С. В., *Интестинальные энзимопатии*. Кишинев, 1982.

SINDROMUL INTESTINULUI SUBȚIRE CONTAMINAT SINDROMUL DE DISBACTERIOZĂ INTESTINALĂ

Disbacterioza intestinală se definește ca modificarea raportului cantitativ și calitativ a microflorei intestinale, care se caracterizează prin reducerea numărului de microorganisme obligatorii, apariția și ulterior dominarea microorganismelor atipice, rar întâlnite și condiționat-patogene.

Apariția și predominarea microorganismelor patogene în intestin nu se include în sindromul disbacteriozei intestinale, dar reprezintă o boală infecțioasă, care se manifestă clinic prin colită infecțioasă acută sau cronică.

În ultimii ani termenul „disbacterioză intestinală” adesea se înlocuiește cu termenul „disbioză intestinală”. Aceste două noțiuni sunt identice. Termenul „disbioză” este mai exact, deoarece microbiocenoza intestinală atât în condiții normale, cât și în patologie este reprezentată nu numai de bacterii, dar și de viruși, levuri, bacterioizi etc.

Disbioza intestinală este modificarea microbiocenozei colonului, iar „sindromul intestinului subțire contaminat” sau „sindromul creșterii excesive” – contaminarea microbială excesivă a intestinului subțire. *Disbacterioza intestinală trebuie să fie considerată ca un sindrom secundar și nu ca o boală.*

MICROBIOZA INTESTINALĂ. La oamenii practic sănătoși compoziția microflorei intestinale este relativ constantă. Există o oarecare variabilitate în funcție de vârstă, sex, caracterul alimentației, condițiile ecologice ș.a.

Microorganismele „populează” neuniform diferitele segmente ale tractului gastrointestinal. Grație acțiunii bactericide a sucului gastric și pH-ului redus, conținutul gastric este practic steril. În segmentele proximale ale intestinului subțire microorganismele sunt puțin numeroase (10^4 - 10^5 /ml) și sunt reprezentate îndeosebi de lactobacili și de unii aerobi. În segmentele distale ale intestinului subțire cantitatea celulelor microbiene crește semnificativ, constituind 10^7 – 10^8 /ml și se extinde diversitatea lor, determinându-se atât aerobi, cât și anaerobi.

O cantitate imensă de diferiți microbi colonizează colonul – mai mult de 2 mln. microorganisme, 17 familii, 45 genuri și aproximativ 500 tipuri. Numărul total al microbilor din intestin depășește aproximativ de 2 ori cantitatea celulelor eucariote din toate organele și țesuturile omului. Grupul dominant caracteristic pentru eubioza oamenilor sănătoși îl constituie bacteriile anaerobe (bifidobacteriile, bateroizii etc.), pe contul cărora revine până la 90-98% din cantitatea totală a bacteriilor intestinale (*tab. 1*). Bacteriile aerobe și condiționat anaerobe,

reprezentate de *E.coli*, streptococi, lactobacili, enterococi, constituie în total 5-10%, iar microflora facultativă (tranzitorie) – nu mai mult de 1-2%.

Microorganismele intestinale se împart în obligate (permanente) și facultative (rar întâlnite). La microflora obligată se referă bifidumbacteriile, lactobacteriile, colibacilii, enterococii etc. Din microbii facultativi face parte majoritatea formelor condiționat patogene, care, în cazul reducerii rezistenței, capătă proprietăți patogene și agravează evoluția bolii.

După localizare în intestin, microorganismele se împart în 2 grupe:

- microflora mucoidă (M-microflora), la care se referă microorganismele, strâns asociate, fixate de peretele intestinal, unde ele formează microcolonii, protejate de factorii externi cu o biopeliculă (predominant bifido- și lactobacterii);
- microflora luminală (L-flora) – bacteroizi, enterobacterii.

Tabelul 1

COMPOZIȚIA MICROFLOREI COLONULUI OMULUI SĂNĂTOS

Compoziția microbiocenozei	Numărul celulelor la 1 g de materii fecale
Microflora obligată (permanentă)	
Bifidobacterii	$10^8 - 10^{10}$
Bacteroizi	$10^7 - 10^9$
Lactobacterii	$10^7 - 10^8$
<i>E.coli</i> inclusiv cu proprietăți fermentative puțin manifeste	$10^6 - 10^9$ până la 10%
Enterococi (streptococul fecal) inclusiv lactozonegativi	$10^3 - 10^9$ până la 5%
Microflora facultativă (nepermanentă)	
Micrococi	
Streptococi	
Stafilococi	
Campylobacter	
Proteus	$< 10^3$
Levuri	$< 10^2$
Microflora tranzitorie	
Clostridii	Microcolonii unice și nestabile în dinamică
Bacilul pyoceanic	
Ciuperci genul <i>Candida</i>	
Microflora patogenă	
	0

Funcțiile principale ale microflorei colonului

- Participare la digestie, scindarea fermentativă a substanțelor alimentare, ce nu s-au digerat în intestinul subțire. Microflora intestinală are o importanță deosebită în digestia fibrelor vegetale.
- Participare la sinteza și absorbția vitaminelor (D, K, grupa B, acidul folic și nicotinic), a aminoacizilor esențiali și la asimilarea calciului, fierului etc.
- Asigurarea rezistenței macroorganismului la o serie de microorganisme patogene și condiționat-patogene grație proprietăților antagoniste ale microorganismelor obligatorii ale intestinului – antagonism bacterian.
- Majorarea rezistenței specifice și nespecifice a organismului pe calea stimulării fagocitozei, complementului, lizozimului, properdinei, stimularea sintezei interferonului și imunoglobulinelor, în special a IgA.
- Dezintoxicarea toxinelor de origine exogenă și endogenă pe calea absorbției, acțiunii enzimactice etc. În particular, neutralizarea nitraților, xenobioticelor, inactivarea histaminei etc.
- Influență regulatorie asupra structurii și funcției mucoasei și asupra capacității regeneratorii a mucoasei intestinale.
- Producerea substanțelor biologice active, ce reglează funcția digestiei și stimulează procesele metabolice în macroorganism.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE. Microflora intestinală este relativ rezistentă la acțiunea diferitor factori, însă mecanismele compensatorii ale ei nu sunt nelimitate. Există numeroși factori capabili să provoace tulburări stabile ale normobiocenozei:

• *factori alimentari:*

- consumul prioritar al produselor rafinate cu un conținut redus al fibrelor vegetale;
- folosirea excesivă a lipidelor și a glucidelor;
- foame și diete neechilibrate;
- regim alimentar incorect;
- alimentare parenterală îndelungată etc.;

(astfel, excesul de proteine animale în rație contribuie la majorarea conținutului de clostridii, bacteroizi, floră de putrefacție și piogenă; cantitatea mare de grăsimi animale majorează cantitatea bacteroizilor și a enterococilor);

- *boli cronice și dereglarea funcției organelor digestive:* gastrite, colecistite, pancreatite, boală ulceroasă, boli inflamatorii intestinale, sindromul colonului iritabil etc.;
- *acțiunea medicamentelor* și, în primul rând, terapia antibacteriană;
- *infecții intestinale:* dizenterie, salmoneloză, febră tifoidă, infecții virale intestinale etc.;
- *fermentopatii* cu deficit ereditar sau dobândit al funcției mucoasei intestinale: celiakie, insuficiență lactazică, insuficiență trehalazică (intoleranța unor ciuperci);

- **tulburări anatomo-fiziologice ale TGI:** dolicocolon, diverticuloză, rezecție intestinală ș.a.;
- **tulburarea statutului imun:** deficite imune ereditare și secundare, boli autoimune;
- **factori ecologici nefavorabili:** radiație ionizantă, substanțe chimice, dereglarea statutului electromagnetic etc.;
- **stresuri emoționale.**

CLASIFICAREA DISBACTERIOZEI INTESTINALE. În evoluția disbacteriozei se disting următoarele etape (după Baranovski A., Kondrașina E., 2000):

- I – reducerea cantității de bifidumbacterii și/sau lactobacterii;
- II – majorarea vădită, ulterior predominarea florei colibacteriene, *E.coli* atipică sau fermentativ insuficientă;
- III – titre mari ale florei condiționat-patogene;
- IV – predominarea bacteriilor condiționat-patogene (genul proteus, enterococi, levuri).

Conform evoluției sindromului, se relevă următoarele grade de severitate ale disbacteriozei:

- I – microflora anaerobă predomină asupra celei aerobe, cantitatea anaerobilor obligați se reduce, flora condiționat-patogenă este în limitele normei;
- II – cantitatea anaerobilor și aerobilor este legată, totodată se reduce cantitatea *E.coli* normale și predomină tulpinile atipice de *E.coli*, se majorează cantitatea florei condiționat-patogene (stafilococi, streptococi intestinali);
- III – reducerea bruscă a anaerobilor, *E.coli* este prezentată de tulpini atipice, se majorează brusc flora condiționat-patogenă;
- IV – bifidobacteriile practic lipsesc, *E.coli* este reprezentată de o cantitate redusă de tulpini atipice, flora condiționat patogenă crește în asocieri, este posibilă predominarea unei tulpini (streptococul hemolitic, proteus).

TABLOU CLINIC. Manifestările disbacteriozei intestinale sunt variate și nespecifice. Tabloul clinic cuprinde un spectru foarte larg de manifestări, de la absența simptomelor vădite până la dereglări metabolice grave.

Sindroamele și simptomele clinice:

- sindrom dispeptic intestinal: meteorism, garguiment intestinal, diaree, adesea cu materii fecale apoase, rareori constipații;
- sindrom dolo:

 - dureri de distensie (din cauza presiunii mărite din intestin), care se localizează în regiunea paraombilicală în sindromul creșterii excesive sau în regiunile iliace în disbacterioza colonului, durerile diminuează după defecație;
 - dureri spastice – colicative, diminuează după defecație;

- sindrom anorectal: dureri în regiunea anusului, prurit și arsuri, fisuri recidivante;
- manifestări alergice (intoleranța unor produse alimentare, urticarie și edem Quincke, bronhospasm).

SINDROMUL INTESTINULUI SUBȚIRE CONTAMINAT (SISC)

În condiții fiziologice în intestinul subțire cantitatea bacteriilor oscilează de la 10^4 /ml (în jejun) până la 10^7 /ml (în ileon). În SISC (sinonim: sindromul creșterii excesive a bacteriilor) cantitatea microorganismelor se majorează până la 10^{11} /ml și se modifică spectrul ei până la predominarea microflorei condiționat patogene. În condiții fiziologice, în segmentele proximale ale intestinului subțire predomină aerobii și cocii grampozitivi: diplostreptococi, lactobacterii, iar în segmentele distale încep să prevaleze anaerobii gramnegativi: bifidobacterii, coci anaerobi. În SISC în segmentele proximale are loc devierea florei spre bacteriile gramnegative și anaerobe (*E. coli*, bacteroides).

Mecanisme ce împiedică pătrunderea bacteriilor în intestinul subțire:

- funcția normală a valvei ileocecale împiedică pătrunderea retrogradă a bacteriilor din colon;
- secreția păstrată a acidului clorhidric preîntâmpină înmulțirea bacteriilor în segmentele proximale ale TGI;
- motilitatea propulsivă normală a intestinului subțire împiedică staza conținutului intestinal.

Prin urmare, bolile în cadrul cărora se dereglează funcția unuia dintre mecanisme duc la dezvoltarea SISC: rezecția gastrică, rezecția intestinală, afectarea valvei ileocecale, fistule intrainestinale, stricturi intestinale în boala Crohn, boli inflamatorii intestinale, duodenite ș.a. Aclorhidria izolată rareori condiționează producerea SISC, adesea are loc asocierea ei cu tulburarea motilității în segmentele proximale ale TGI, de exemplu în vagotomie.

Microorganismele anaerobe gramnegative, aflate în segmentele proximale ale intestinului subțire, sunt capabile să scindeze acizii biliari, ceea ce duce nu numai la dereglarea absorbției grăsimilor și a vitaminelor liposolubile, dar și la afectarea nemijlocită a epitelului mucoasei. Drept rezultat se dereglează absorbția tuturor nutrienților, vitaminelor, macro- și microelementelor. Pentru etapele manifeste ale SISC este caracteristic sindromul de malabsorbție, care nu este specific pentru disbacterioza colonului.

DIAGNOSTIC

Examenul bacteriologic al materiilor fecale în practica medicală rămâne o metodă simplă și informativă de determinare a conținutului cantitativ și calitativ al microflorei colonului. Examenul trebuie efectuat corect. Colectarea materiilor fecale se face într-un vas steril, se transportă în laborator timp de 2 ore etc.

Examenul bacteriologic al aspiratului duodenal și al intestinului subțire este propus pentru diagnosticul SISC. Metoda efectuării este complicată, deoarece necesită nu numai control radiologic al poziției sondei, dar și colectarea materialului în containere vacuum speciale pentru evitarea pierderii anaerobilor. Pentru determinarea microflorei aerobe condiționat-patogene, este admisă colectarea conținutului cu ajutorul sondei duodenale.

Testul respirator cu hidrogen se utilizează pentru diagnosticul SISC. El se efectuează cu lactuloză, marcată cu hidrogen. Lactuloza este un glucid sintetic, care nu se scindează de către fermenții organismului și poate fi fermentată doar de către bacteriile care populează colonul în condiții normale. La scindarea lactulozei de către bacterii se elimină hidrogen, care se absoarbe, iar, ulterior, se determină în aerul expirat. Majorarea precoce a concentrației hidrogenului în aerul expirat denotă o scindare a lactulozei în segmentele proximale ale intestinului subțire și deci prezența SISC. Metoda este sensibilă pentru expres-diagnostic, însă rezultatele ei sunt complicat de interpretat în cazul tranzitului accelerat pe intestinul subțire.

Coprograma reprezintă o metodă nespecifică care permite determinarea semnelor dispepsiei fermentative sau de putrefacție de diversă genă, inclusiv în SISC.

Sunt propuse **diferite examene biochimice ale maselor fecale**: determinarea fosfatazei alcaline, enterokinazei, lactazei, spectrului aminoacizilor etc., însă aceste explorări nu și-au găsit o utilizare clinică largă din cauza insuficienței informative sau a costului excesiv.

TRATAMENTUL disbiozei intestinale este un tratament complex. Cum s-a menționat anterior, disbacterioza intestinală este o patologie secundară, de aceea tratamentul trebuie orientat primordial spre înlăturarea cauzelor sau spre corecția stărilor, care au condiționat dezechilibrul microflorei. Astfel, este dificilă normalizarea microflorei la bolnavii cu pancreatită cronică fără administrarea preparatelor de fermenți pancreatici; în gastrita hipoacidă – fără preparatele acidului clorhidric; în patologia funcțională a TGI – fără normalizarea motilității intestinului etc.

Metodele de tratament includ:

- dietoterapia (în diaree – masa nr.4 după Pevzner, în constipații – masa nr.3);
- eliminarea microorganismelor condiționat-patogene;
- reglarea vitezei tranzitului intestinal;
- administrarea microflorei obligatorii (probiotice);
- introducerea substanțelor și a suplimentelor alimentare, care provoacă condiții benefice pentru microflora obligată autohtonă (prebiotice).

În majoritatea cazurilor, indicarea **antibioticelor** în disbacterioza intestinală nu este justificată și poate agrava starea. În SISC cu colonizarea intestinului subțire cu microfloră fecală poate fi indicat *metronidazol* 250-500 mg, 4 ori/zi, 7-14 zile, iar cu microfloră condiționat-patogenă – *intetrix*, 1-2 capsule, 3 ori/zi,

5-7 zile sau *nifuroxazid* (*enterofuryl*), 200 mg, 4 ori/zi, 5-7 zile. În cazul evoluției moderat grave și grave a SISC sunt recomandate preparatele antibacteriene (5-7 zile): kinolonele (*ciprofloxacina* 500 mg, 2 ori/zi, *norfloxacina* 400 mg, 2 ori/zi etc.), *cotrimoxazolul* (960 mg 2 ori/zi). Administrarea macrolidelor, tetraciclinelor și preparatelor de penicilină nu se recomandă din cauza rezistenței bacteriilor (tulpini patogene de *E. coli* etc.) la aceste antibiotice.

O condiție necesară a tratamentului este **normalizarea motilității intestinale**. Preparatul de elecție pentru tratamentul diareei este *loperamid* (*imodium*). Doza inițială pentru adulți este de 4 mg (2 capsule). Doza de menținere nu trebuie să depășească doza zilnică maximal admisă pentru adulți – 16 mg (8 capsule). În cazul absenței scaunului sau al unui scaun normal timp de 12 ore, tratamentul trebuie sistat.

Dacă la bolnav se atestă forma ușoară a diareei, este posibilă indicarea adsorbentilor – *carbonat de calciu*, *carbolen*, *dismectită* (câte 3 g pe zi în suspensie). Trebuie menționat că acțiunea anti-diareică a acestor preparate apare peste 3-5 zile.

În constipații este necesară accelerarea tranzitului intestinal. Se recomandă măsuri generale și dietetice, inclusiv sporirea conținutului fibrelor alimentare în rație. Dacă efectul lipsește, se recurge la indicarea laxativelor osmotice, cele mai eficiente fiind *lactuloza* (*dufalac*) și *macrogolul* (*forlax*). Un alt preparat recomandat în constipații cronice este *mucofalkul* – preparat din membranele semințelor de pătlagină - *plantago ovata*. În cazul constipațiilor rebele, pentru accelerarea motilității intestinale, se pot utiliza prokineticele (mai detaliat tratamentul constipațiilor – vezi în cap. „Constipația”).

Pentru ameliorarea digestiei sunt recomandate medicamente enzimatice: *pancreatin*, *mezim forte*, *creon* etc.

Tratamentul antimicrobian, antiinflamator și corecția motilității intestinale se efectuează la prima etapă de tratament (primele 5-10 zile), apoi la tratament se adaugă probiotice și prebiotice.

Probiotice – microorganisme vii, ce se referă la microflora intestinală obligată, adesea acestea sunt bifido-, lactobacteriile, *E. coli*, mai rar levurile. Spectrul acestor preparate este vast și crește permanent atât din conținutul preparatelor medicamentoase, cât și din conținutul suplimentelor alimentare și al produselor alimentare, îmbogățite cu microfloră obligată. Probioticele se indică nu cu scop de substituție, cum se considera înainte, dar din cauza capacității lor de a concura și a înlocui flora condiționat-patogenă (antagonism bacterian).

Preparatele medicamentoase sunt:

- *bactisubtil* (forma sporulată a *Bacillus cereus*, 10^9), în intestin elimină enzime care scindează glucide, ce formează un mediu acid, care stopează procesele de putrefacție, manifestă efect bactericid direct față de *Proteus*, *E. coli* enteropatogenă, stafilococii patogeni, stimulează procesele reparative în intestin;

- *enterol* (fung *Saccharomyces boulardii*) are acțiune antagonistă față de *Cl. difficile*, *St. aureus*, *Candida*, *Salmonella*, *Shigella*, *Giardia lamblia*; nu se combină cu preparate antifungice.
- *linex* (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus faecalis*, 12 mln.), sintetizează acizi organici (lactic, acetic) ce acidifică mediul intestinal și inhibă multiplicarea bacteriilor patogene;
- *bifiform* (*Enterococcus faecium* 10 mln, *Bifidobacterium longum*, 10 mln);
- *subtil* (*Bacillus subtilis*, 1-10 mln.);
- «Iourt» (*Lactobacillus acidophilus*, *L. bifidus*, *L. bulgaricus*, *Str. thermophilus*, 2 mld.);
- *bifidumbacterin uscat* și lichid, *lactobacterin*, *colibacterin* ș.a.

Introducerea probioticelor este mai eficientă pe fundalul administrării prebiotice. La **prebiotice** se referă substanțe chimice nedigerabile (medicamente sau alimente), care pot fi hidrolizate doar de flora intestinală autohtonă, reprezintă un substrat nutritiv pentru activitatea și multiplicarea microorganismelor obligate, ce conduce spre restabilirea microbiocenozei colonului. Cel mai răspândit prebiotic este *lactuloza* (*dufalac*) - dizaharid sintetic, inexistent în natură, compus din galactoză și fructoză, care nu se scindează de enzime digestive și în formă nemodificată nimerește în intestinul gros unde servește ca mediu nutritiv pentru bifido- și lactobacterii și suprimă *Candida*, *Salmonella*, *E. Coli pat.*, *Cl. Difficile* etc. Doza prebiotică a lactulozei este 5-10 ml/zi.

Deopotrivă cu pro- și prebioticele este rațională indicarea preparatelor ce „îmbunătățesc” mediul intestinal. *Hilac-forte* - concentrat steril al produselor metabolismului bacteriilor intestinale obligatorii, normalizează bilanțul hidroelectrolitic în lumenul intestinului, contribuie la restabilirea florei normale, se indică câte 40-60 picături până la masă sau în timpul mesei.

Numai acțiunea complexă asupra stării morfofuncționale a TGI poate normaliza compoziția microflorei intestinale.

PROGNOSTICUL este favorabil în caz de înlăturare a acțiunii negative a cauzelor exo- și endogene de dezvoltare a disbiozei intestinale.

PROFILAXIA disbiozei intestinale prevede alimentarea rațională, tratamentul optim al bolilor TGI, profilaxia infecțiilor intestinale, indicarea rațională a antibioticelor și altor medicamente ce dereglează microbiocenoza intestinală.

Bibliografie

1. Broekaert I. J., Walker W. A., *Probiotics and chronic disease*. Journal of Clinical Gastroenterology 40 (3) 2006, 270-274.
2. Fuller R., Gibson G.R., *Modification of the Intestinal Microflora Using Probiotics and Prebiotics*// Scand. J. Gastroenterol. - 1997.- Vol. 32, P. 28-32.
3. Grigorescu M., *Tratat de Gastroenterologie*. Vol. 1. România, 2001: 801-810.

4. Katz J. A., *Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile diarrhea*, Journal of Clinical Gastroenterology 40 (3) 2006, 249-255.
5. Quigley EMM, Quera R., *Small intestinal bacterial overgrowth: Roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics*/ Gastroenterology 130 (2 Suppl 1) 2006, S78-S90.
6. Sartor R.B., Chapel Hill., *Microbial flora: mechanistic and therapeutic implications*/ Inflammatory Bowel Disease – Diagnostic and Therapeutic Strategies / Falk Symposium 154, June 9-10, 2006, p. 41-43.
7. Toruner M., *Bacterial and viral infections mimicking IBD*. IBD 2007 – Achievements in Research and Clinical Practice, 2007, p. 38.
8. Yehuda Ringel., *Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: What Is the Association?*, posted 09.18.2007, [www. medscape. com](http://www.medscape.com).
9. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А., *Дисбактериоз и дисбиоз кишечника*. Санкт-Петербург, 2000, 209 с.
10. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., *Синдром диареи*. Москва, 2007, 134 с.
11. Циммерман Я. С., *О сущности понятия «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника» и правомерности использования этого термина*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2000, №1, с. 81-84.

ENTEROPATIA GLUTENICĂ

Enteropatia glutenică (celiakia, sprue netropicală) se definește ca o boală genetic determinată, ce se caracterizează prin atrofie hiperregeneratorie a mucoasei intestinului subțire ca răspuns la gluten (proteina unor graminee: grâu, orz, ovăz, secară) și se manifestă prin sindrom de malabsorbție de diferit grad.

Enteropatia glutenică (EG) clasică se caracterizează prin dezvoltarea unei atrofii a mucoasei intestinului subțire, mediată imunologic ca răspuns la acțiunea proteinei alimentare – a glutenului, mai exact a fracției lui gliadina. Atrfia mucoasei, la rândul său, duce la dezvoltarea sindromului de malabsorbție. Însă cercetările din ultimii ani cu introducerea metodelor imunologice de diagnostic al bolii au demonstrat că la majoritatea bolnavilor (aproximativ 60-70%) cu predispoziție genetică la maladie se dezvoltă forme latente și subclinice ale bolii, care sunt însoțite de modificări histologice minime în mucoasa intestinului subțire și nu duc la atrofia ei.

Până la introducerea metodelor imunologice specifice de diagnostic răspândirea enteropatiei glutenice se considera a fi rară (1:3000 – 1:6500 în țările europene), cu o frecvență mai mare în Suedia și Irlanda și mai redusă în Asia de Sud-Vest și Africa. Majoritatea bolnavilor o constituie femeile (80%).

Ulterior, în diferite țări, au fost efectuate studii diagnostice serologice în rândul populației pentru a determina anticorpii la gliadină și endomisiu și au fost întreprinse cercetări histologice ale mucoasei intestinului subțire la persoanele cu anticorpi pozitivi. Aceste investigații au demonstrat că răspândirea enteropatiei glutenice este de 10 ori mai mare și poate atinge 1:100 – 1:300. Răspândirea maladiei printre rudele bolnavilor cu celiakie constituie 1:10.

Catassi C. și colab. au propus concepția aisbergului în enteropatia glutenică (fig. 1).

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE. Enteropatia glutenică se referă la maladiile a căror etiologie este cunoscută. Factor declanșator în patogenia celiakiei este gliadina (fracția proteinei grâului – a glutenului). Gliadina după activitatea electroforetică se împarte în 4 subgrupe: α , β , γ , ω . Cea mai toxică este α -gliadina. Proteinele, conținute în secară și orz, după compoziția lor sunt apropiate de gliadină și au același efect asupra mucoasei intestinului subțire, iar proteinele de orez și porumb nu conțin fracții toxice. Toxicitatea proteinelor din ovăz nu este elucidată pe deplin. Ovăzul conține o proteină ce se aseamănă după structură cu gliadina, însă la bolnavii cu enteropatie glutenică, ea, probabil, are acțiune mai puțin toxică.

Celiakia este un caz clasic de afecțiune genetică, legată de genele complexului major de histocompatibilitate (HLA-DQ2 sau HLA-DQ8) și de alte gene. Dar

enteropatia glutenică nu este compatibilă cu o ereditate simplă de tip mendelian, fiind vorba mai curând de o ereditate poligenică în cadrul unui model multifactorial, în care se combină predispoziția genetică și factori ai mediului extern. Printre gemenii monoziagoți concordanța constituie aproximativ 70%, la persoanele HLA-identice – 30%.

Mecanismul acțiunii lezante a gliadinei este studiat insuficient. Cea mai argumentată este ipoteza patogeniei imune a bolii. Probabil, la persoanele predispuse pe membrana enterocitelor sunt receptori specifici, determinați genetic, la gliadină, care lansează mecanismele imune cu activarea lanțului Th-1 al imunității, producând citokine proinflamatorii și anticorpi care afectează cilii enterocitelor. În afară de aceasta, acțiunea lezantă a citokinelor și a anticorpilor duce la reacția hiperregenerativă a criptelor, ca rezultat enterocitele mature sunt înlocuite cu celule imature, slab diferențiate, cu activitate funcțională incompletă. Moartea enterocitelor și substituirea lor cu celule imature are ca urmare reducerea suprafeței funcționale a intestinului subțire, dereglarea absorbției și a digestiei membranare, care, la rândul său, duce la sindrom de malabsorbție cu diferit grad de manifestare.

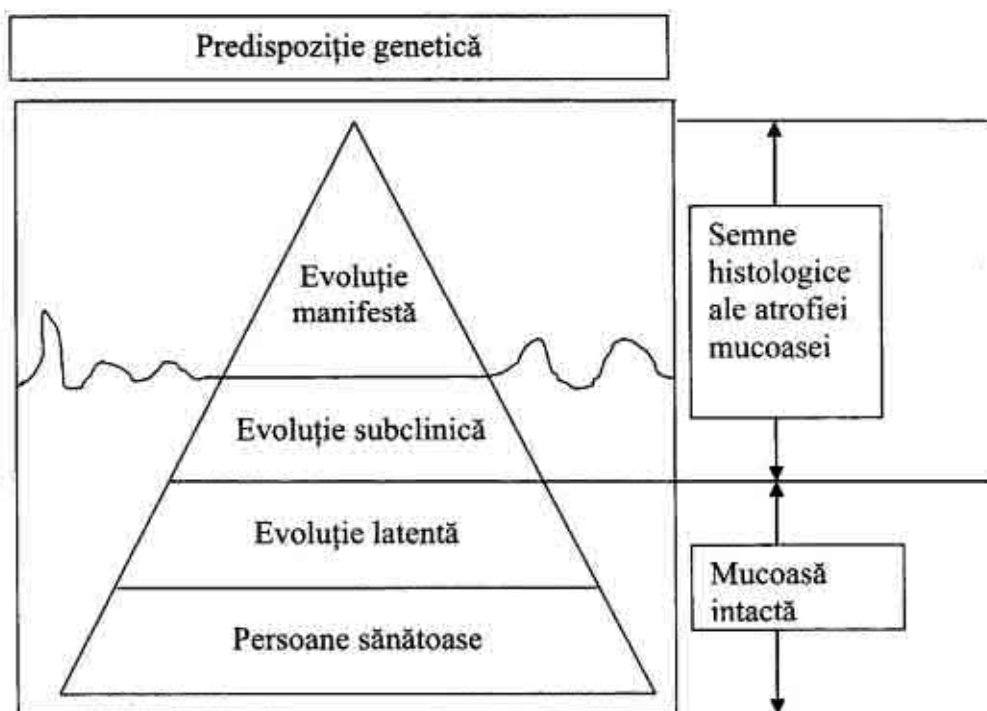


Fig. 1. Concepția aisbergului în enteropatia glutenică

Anticorpii în enteropatia glutenică

Stratul mucos al intestinului subțire în enteropatia glutenică produce o cantitate mai mare de imunoglobuline în comparație cu cel al persoanelor sănătoase.

Anticorpii antigliadinici (AAG) sunt specifici pentru această boală. În aspiratul intestinului subțire se atestă AAG clasa IgM, IgA și IgG, însă AAG IgM se mențin un timp îndelungat după începutul respectării dietei aglutenice. Concomitent, la bolnavii cu celiakie netratată se determină anticorpi la alte proteine alimentare: cazeină, lactoglobulină, ovalbumină.

La pacienții cu celiakie se stabilesc AAG și în serul sangvin. AAG serici se referă la clasa IgA și IgG. AAG IgG au sensibilitate înaltă, dar o specificitate redusă, iar AAG IgA au specificitate mare, dar sensibilitate redusă. Trebuie menționat că AAG se depistează și la alte afecțiuni, în special la sarcoidoză, artrită reumatoidă, stomatită ulcerosă recidivantă ș. a. În caz de respectare îndelungată a dietei aglutenice cantitatea AAG se reduce până la dispariția completă. AAG, însă, se depistează nu la toți bolnavii cu celiakie netratată. Astfel, determinarea AAG nu este un test diagnostic sigur și se aplică în cercetările screening pentru depistarea primară a bolnavilor cu celiakie și pentru controlul tratamentului (respectarea dietei aglutenice).

Mai specifici sunt anticorpii la proteinele mucoasei intestinului subțire – anticorpii antiendomisiali (AEM), anticorpii antireticulinici (AAR) clasa IgA și anticorpii la transglutaminaza tisulară. Nivelul lor corelează cu gradul afectării mucoasei și se reduce pe măsura restabilirii membranei mucoase normale pe fundalul dietei aglutenice. AEM și AAR nu se atestă în cazul altor afecțiuni, specificitatea lor constituie 95-100%.

MORFOPATOLOGIE. Modificările morfologice în enteropatia glutenică sunt specifice și constituie un criteriu major de diagnostic. Acțiunea lezantă, mediată imun a gliadinei contribuie la infiltrația cu celule imunocompetente: infiltrația limfocitară abundentă a laminei proprii (creșterea numărului limfocitelor intraepiteliiale) și infiltrația limfocelulară a epitelului. Ulterior se atestă atrofia hiperregeneratorie a mucoasei: atrofia parțială sau subtotală a vilozităților în prezența criptelor hiperregeneratorii adânci – semn morfologic caracteristic al celiakiei. La majoritatea bolnavilor nu este afectat tot intestinul, dar numai cea mai mare parte a jejunului. Modificările morfologice încep de la porțiunea postbulbară a duodenului. De aceea pentru diagnosticul bolii se pot preleva biopiate din această regiune. În caz de respectare strictă a dietei aglutenice în biopiatele repetate, peste câteva luni, la majoritatea pacienților se atestă creșterea vădită a vilozităților și micșorarea infiltrației limfoplasmocitare a mucoasei. În caz de nerespectare a dietei aglutenice, o dinamică histologică pozitivă nu se observă.

TABLOUL CLINIC al celiakiei are o expresie clinică variată și constă din *simptome intestinale* (diaree, dureri, balonare) și diverse simptome legate de *dereglarea absorbției* substanțelor nutritive, a microelementelor și a vitaminelor (tab. 1). Tabloul clinic diferă la copii și la adulți. La simptomele clasice ale celiakiei prezente la copii se referă diareea cu polifecalie, steatoreea, durerile spastice în abdomen, mărirea abdomenului, reducerea masei corpului, întârzierea creșterii și a dezvoltării, carența vitaminică, atrofia musculară, hipotonia și alte manifes-

tări ale sindromului de malabsorbție. Simptomele clinice tipice se dezvoltă aproximativ la o jumătate dintre bolnavi. La ceilalți semnele bolii se limitează numai la unele manifestări ale sindromului de malabsorbție, fără simptome intestinale caracteristice: anemie feriprivă, stomatită ulceroasă, diateză hemoragică, artropatie, insuficiență endocrină etc. Tabloul clinic al bolii la adulți este puțin exprimat și se poate limita numai la manifestări extraintestinale.

Tabelul 1

SIMPTOME ȘI SINDROAME CLINICE ALE ENTEROPATIEI GLUTENICE
(după A. Parfenov, 1999)

Simptome și sindroame	Frecvență (%)
Vârsta manifestărilor primare ale bolii < 10 ani	86
Vârsta manifestărilor primare ale bolii 10 – 50 ani	10
Vârsta manifestărilor primare ale bolii > 50 ani	4
Deficitul masei corporale până la 10 kg	23
Deficitul masei corporale > 10 kg	77
Întârzierea dezvoltării fizice	87
Diaree cu polifecalie	96
Edeme	48
Sindromul malabsorbției gr. moderat	34
Sindromul malabsorbției gr. sever	66
Inclusiv :	
Anemie feriprivă	100
Hipoproteinemie	60
Hipokaliemie	52
Hipocalcemie	48
Osteoporoză	52
Hipovolemie	91
Simptome și sindroame rare:	
Constipații și alternarea diareei și constipației	4
Sindrom hemoragic	5
Accese de ileus dinamic	6
Osteomalacie	6
Miopatie	2
Poliartralgie	2

Există câteva forme clinice sau variante ale enteropatiei glutenice.

- **Forma tipică** se caracterizează prin dezvoltarea bolii în copilăria precoce și se manifestă cu simptome și sindroame clasice. Se atestă la 30-40% dintre persoanele care nu tolerează glutenul.

- **Forma latentă** are evoluție subclinică și se manifestă pentru prima dată la o vârstă adultă sau la bătrânețe. În rest tabloul clinic este analogic cu forma tipică. Se atestă la 10-15% bolnavi.
- **Forma atipică** se manifestă prin evoluție subclinică și prin faptul că în tabloul clinic un rol dominant îl au manifestările extraintestinale ale sindromului de malabsorbție. Se atestă la 30-40% pacienți.
- **Forma torpidă (refractară)** se caracterizează prin evoluție gravă și absența efectului în urma tratamentului cu dieta aglutenică. Se atestă la 5-10% bolnavi.

După introducerea în practica clinică a metodelor imunologice de diagnostic al enteropatiei glutenice, a fost acceptată noțiunea de **formă potențială** a bolii. Enteropatia glutenică potențială se atestă la rudele bolnavilor de celiakie și se caracterizează prin mucoasa intestinului subțire nemodificată, în care se stabilește o infiltrare limfocitară crescută și prezența anticorpilor serici specifici. Ulterior la o parte dintre acești bolnavi apar semne histologice și clinice specifice bolii.

Pentru enteropatia glutenică sunt caracteristice modificări ale altor organe și sisteme. Se micșorează funcția de contracție a vezicii biliare și funcția exocrină a pancreasului din cauza reducerii secreției hormonilor intestinali stimulanți (secretină, pancreozemină, colecistochinină) de către mucoasa atrofiată a intestinului subțire. Sunt specifice steatoza ficatului și steatohepatita, au fost descrise asocieri ale enteropatiei glutenice cu ciroza biliară primară, colangita sclerozantă primară, diabetul insulinodependent, colita ulceroasă, boala Addison, boli ale glandei tiroide, dermatita herpetiformă.

EVOLUȚIA naturală a EG este punctată de perioade de remisiune spontană și de recăderi. Formele clinice manifeste netratate ale bolii evoluează spre instalarea unui sindrom de malabsorbție sever, ce poate duce la sfârșitul letal. Pe fundalul unei diete aglutenice stricte se atestă o evoluție regresivă până la restabilirea mucoasei funcțional normale (în special în copilărie). Însă la 5-10% dintre bolnavi dieta aglutenică strictă nu contribuie la ameliorarea stării, probabil din cauza apariției complicațiilor bolii.

COMPLICAȚII. Tumori maligne. La bolnavii cu EG limfomul și cancerul intestinului subțire se dezvoltă de 100-250 ori mai frecvent decât în populație. Mai frecvent se atestă cancerul esofagului, stomacului, rectului. Tumorile maligne sunt cauza decesului la 50% dintre bolnavii cu celiakie.

Jejuno-ileita ulceroasă se caracterizează prin ulcerări multiple ale mucoasei jejunului, mai rar ale ileonului și, uneori, ale colonului. Se manifestă clinic cu febră, dureri abdominale, diaree, slăbiciune generală. Ulcerele pot evolua cu hemoragie, perforație, stenoze cicatriceale multiple.

Neuropatia se produce la 5-10% bolnavi și se manifestă clinic prin dereglări senzitive și motorii progresive, mai des ale membrilor inferioare: amorțire, slăbiciune etc. Uneori se atestă dizartrie, disfonie și diplopie. Cauzele acestor complicații sunt necunoscute, ele pot apărea chiar la bolnavii care respectă strict dieta aglutenică.

DIAGNOSTICUL poate fi confirmat prin prezența a 2 criterii majore:

- modificările histologice caracteristice în biopțiile mucoasei intestinului subțire sau ale regiunii postbulbare a duodenului la bolnavii netratați (atrofia mucoasei de tip hiperregenerator);
- ameliorare clinică și histologică cu tendință de restabilire a structurii normale a mucoasei pe fundalul unei diete aglutenice stricte (ameliorare clinică – timp de câteva săptămâni, ameliorare histologică – 6-12 luni).

Explorările imunologice au un rol esențial în diagnosticul și controlul tratamentului celiakiei. Determinarea anticorpilor la gliadină clasa IgG și IgA nu poate servi drept criteriu cert de diagnostic din cauza specificității și a sensibilității reduse. Însă ei sunt utilizați în screening-ul populației, iar pentru stabilirea diagnosticului la persoanele cu AAG pozitivi se folosesc investigațiile histologice ale biopțiilor. Determinarea AAG se utilizează pentru aprecierea stricteții de respectare a dietei aglutenice. În caz de respectare a dietei, titrul AAG se reduce până la dispariția completă. O specificitate și o sensibilitate mai mare (> 90-95%) o posedă AAR, AEM și anticorpii către transglutaminaza tisulară. Ei se utilizează pentru diagnosticul bolii la rudele bolnavilor de celiakie, pentru evidențierea formelor atipice și latente ale bolii.

Examenele endoscopice și radiologice nu sunt metodele de bază de diagnostic, însă contribuie la stabilirea suprafeței de afectare și a prezenței complicațiilor.

Metodele de laborator (analiza generală a sângelui, testele biochimice, testele de absorbție) se folosesc pentru relevarea și caracterizarea sindromului de malabsorbție (vezi cap. „Sindromul de malabsorbție”).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face cu alte boli, care evoluează cu sindrom de malabsorbție:

- boala Crohn;
- boli intestinale parazitare;
- sindromul intestinului subțire contaminat;
- insuficiență dizaharidazică;
- limfom al intestinului subțire și limfogranulomatoză;
- deficite imune primare;
- enteropatie în SIDA;
- enterocolită medicamentoasă;
- sprue tropicală etc.

Un caracter determinant în diagnosticul diferențial îl are tabloul histologic caracteristic al celiakiei. Însă în ultimul timp, din cauza frecvenței formelor atipice ale bolii, cu tablou histologic „șters”, o valoare esențială de eficacitate clinică și histologică o poate avea respectarea regimului fără gluten. Un semn în favoarea celiakiei este prezența anticorpilor specifici.

TRATAMENT. Măsura terapeutică fundamentală în EG o reprezintă *respectarea strictă a dietei aglutenice* pe toată durata vieții pacientului. Se reco-

mandă excluderea totală a alimentelor cu conținut de gluten (grâu, secară, orz) și limitarea produselor ce conțin ovăz. Se acordă o atenție deosebită preparatelor cu un conținut redus al glutenului: cârnați, mezeluri, diferite conserve în sos, tocături de carne, supe, creme etc., care pot conține făină. Rația alimentară include consumul de orez, hrișcă, soia, porumb, cartof. Pacientului și rudelor le este greu să modifice caracterul regimului alimentar, de aceea sunt necesare discuții detaliate privitor la necesitatea de respectare strictă a dietei.

Tratamentul medicamentos al EG are o valoare secundară, însă este absolut necesar pentru compensarea insuficienței în sindromul de malabsorbție (*preparate de fier, acid folic, kaliu, calciu, vitamine etc.*). Persistența steatoreei sub regimul fără gluten reprezintă o indicație pentru administrarea *preparatelor de fermenți pancreatici*. În perioada acutizării se pot administra preparate antidiareice simptomatice (vezi cap. „Diareea”).

La bolnavii cu forma refractară a bolii, respectarea dietei aglutenice nu contribuie la ameliorare clinico-morfologică. În acest caz se recomandă *prednisolon* (30-60 mg/zi, cu micșorarea treptată a dozei, timp de 6-8 săptămâni).

PROGNOSTIC. Respectarea strictă a regimului fără gluten determină prognosticul favorabil al bolii. În acest caz supraviețuirea bolnavilor nu se deosebește de cea a populației în general. S-a demonstrat că riscul dezvoltării tumorilor maligne se reduce după respectarea timp de 5 ani a dietei aglutenice.

Bibliografie

1. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006 Dec;131(6):1977-80. [PubMed](#)
2. American Gastroenterological Association medical position statement: celiac sprue. 2007, www.guideline.gov
3. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani et al., *Coeliac disease in the 2000: exploring the iceberg*. *Lancet* ; 343:200-203.
4. Corazza G.R., Gasbarrini G., *Coeliac disease in adults*. *Baillieres Clin.Gastroenterol.* 1995; 9:329-350.
5. Feighery C., *Coeliac disease*. *Dr.Med.J.* 2000; 319:236-239.
6. Grigorescu M., *Tratat de Gastroenterologie*. Vol. 1. România, 2001: 101-122
7. Kagnoff MF., *Understanding the molecular basis of celiac disease*. *Gut* 1990; 31: 497-499.
8. Pascu O., *Gastroenterologie*, vol. I, România, 1999: 43-55.
9. Schuppan D., *Current concepts of celiac disease pathogenesis*. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
10. Telega G. et al., *Celiac Disease Patients Now Typically Asymptomatic at Diagnosis*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008;162:164-168.

11. World Gastroenterology Organisation (WGO-OMGE). WGO-OMGE practice guideline: celiac disease. Paris (France): World Gastroenterology Organisation (WGO-OMGE); 2005 Feb. 18 p.
12. Ивашкин В. Т., *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения*. 2003, 1044 с.
13. Парфенов А. И., *Коварство глютеновой энтеропатии и успехи ее иммунологической диагностики*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 5, 1999: 42-48.
14. Парфенов А. И., *Энтерология*. 2002, 724 с.

SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL

Sindromul intestinului iritabil (SII) ține de patologia *funcțională* a tractului gastrointestinal (TGI), adică de situația clinică când simptomele esențiale ale bolii nu pot fi explicate prin rezultatele uzuale ale cercetărilor de laborator, instrumentale sau morfologice. Conform datelor contemporane, sindromul intestinului iritabil este o afecțiune funcțională gastrointestinală, la baza căreia stau dereglări ale sensibilității viscerale și ale motilității.

În a.1988 la Roma membrii Grupului Internațional pentru studierea patologiei funcționale a tractului gastrointestinal, au oficializat în premieră termenul de intestin iritabil și au elaborat criteriile de diagnostic ale SII (criteriile de la Roma). În a.1999 aceste criterii au fost completate (Roma II), iar în a. 2006 a fost revizuită clasificarea și unele caracteristici ale SII (criteriile de la Roma III). Conform acestor criterii, *SII reprezintă durere abdominală recurentă (sau disconfort abdominal) cel puțin 3 zile în săptămână pe parcursul ultimelor 3 luni, cu debut cel puțin 6 luni anterior diagnosticului. Această durere (disconfort abdominal) cedează la defecație, este asociată cu modificarea consistenței și frecvenței scaunului (tab. 1). Simptome suportive pentru stabilirea diagnosticului sunt: alterarea emisiei scaunului (defecații imperioase, tenesme, senzația evacuării incomplete, defecație cu efort), emisie de mucus, balonări sau senzație de distensie abdominală.*

Tabelul 1

CRITERII DE DIAGNOSTIC (ROMA III, 2006)

Durere abdominală recurentă (sau disconfort abdominal) cel puțin 3 zile în săptămână pe parcursul ultimelor 3 luni, cu debut cel puțin 6 luni anterior diagnosticului

- remisă prin defecație
- asociată cu:
 - modificarea consistenței scaunului
 - modificarea frecvenței scaunului

Criteriile de la Roma au contribuit la unificarea terminologiei și au permis evitarea folosirii unui șir de sinonime: dissinergia intestinului, colopatie funcțională, diaree nervoasă, colită mucoasă, diaree funcțională, colită nervoasă etc. În practica medicală este răspândit termenul de "colită spastică", care la fel cu denumirea de "colită mucoasă" sau "colită nervoasă" sunt incorecte, deoarece lipsesc semnele clasice de inflamație, chiar și la nivel microscopic.

Prevalența SII în populație variază între 15 și 30% în funcție de țară și este influențată, în primul rând, de condițiile social-economice și de nivelul culturii generale. În țările economic dezvoltate reprezintă cea mai frecventă afecțiune digestivă, prevalența ei atinge 30%, pe când în Thailanda, Iran ea constituie doar 3-4%.

Boala este mai frecvent întâlnită la vârsta de 30-40 ani, raportul femei/bărbați variind între 1:1 și 4:1. Femeile tinere fac boala mai frecvent decât bărbații, pe când la 40 ani acest indice se egalează.

PATOGENEZĂ. Timp îndelungat fundamentul patofiziologic al SII se considerau modificările primare ale motilității intestinale, din care cauză afecțiunea a fost numită "dischinezia colonului". Însă dereglări de motilitate intestinală specifice SII n-au fost evidențiate; modificările motorii înregistrate au fost găsite și la bolnavii cu boli organice și corelau slab sau nu corelau deloc cu simptomele clinice ale SII.

Mai informativă s-a dovedit a fi studierea particularităților de percepere a durerii și interrelațiilor entero-cerebrale. Whitehead W.E. a constatat un fenomen de *hipersensibilitate viscerală* la bolnavii cu SII (prin extensiunea rectală mecanică rapidă cu balonaș). Hipersensibilitatea viscerală la bolnavii cu SII a fost constatată numai la extensiunea cu balonaș a intestinului, pe când stimulente electrice, termice și chimice n-au provocat hipersensibilitatea menționată. De notat că sensibilitatea viscerală nu corelează cu cea tactilă, termică și electrică.

În SII s-a constatat un caracter difuz de *alterare a percepțiilor nociceptive*. Între sensibilitatea viscerală și simptomele SII există o corelație fermă, din aceste considerente *hiperalgezia viscerală* este apreciată ca un marker biologic al SII.

Condiții de instalare a hipersensibilității viscerale sunt așa-numiții factori agravanți sensibilizanți, printre care: infecțiile intestinale (enterocolita acută, prototip clasic - dizenteria acută sau parazitozele), stresul psihoemoțional, traumele fizice, asociate într-o măsură sau alta cu durerea abdominală.

Expresia clinică a sensibilității viscerale o constituie hiperalgezia și alodinia. Hiperalgezia se poate prezenta prin sensibilitate crescută la stimulente dureroase și nedureroase. *Alodinia* reprezintă dereglarea funcției indusă de stimulente dureroase. Simptomele SII cum sunt balonarea abdominală, dereglările motorii de tranzit și de defecație în prezent se consideră secundare, fiind induse de sindromul algic. Alodinia a fost confirmată în practica clinică prin trecerea dintr-o formă în alta a SII și prin rezultatele terapiei medicamentoase (jugularea sindromului algic inducea suprimarea meteorismului și normalizarea scaunului).

Prin teste speciale s-a demonstrat că extensiunea rectală cu balonaș la matorii activează porțiunea anterioară a istmului cortical. Această zonă a sistemului limbic normal asigură diminuarea percepției dureroase aferente. La bolnavii cu SII se activează și alte zone ale cortexului - prefrontală, care nu are legături cu opiații. Se consideră că în SII este dereglat procesul de inhibare eferentă a durerii.

Se știe că formele grave ale SII sunt constatate la persoanele cu tulburări psihoneurotice, cu antecedente stresante importante (conflicte conjugale, insuccese profesionale, decese în familie, divorțul părinților etc.).

G. Engel a propus *modelul biopsihosocial*, care presupune că SII se dezvoltă ca rezultat al stresului în sferile biologică, psihologică și socială, interacționând la diferite nivele. Această ipoteză a servit ca bază conceptuală a cauzelor de instalare a simptomelor gastrointestinale, care nu puteau fi atribuite la o anumită patologie. Cercetările psiho-sociale au constatat că SII nu se dezvoltă în urma dereglării motilității intestinale, dar reflectă dezechilibrarea dintre SNC și sistemul nervos enteral autohton. Fenomenul patologic de lezare a sensibilității viscerale asigură perceperea nociceptivă chiar și a impulsului reglator gastrointestinal subpragal, pe când procesele corticale reglează perceperea simptomelor.

Astfel, conform viziunilor contemporane, *SII reprezintă o dereglare funcțională biopsihosocială a intestinului, bazată pe disfuncția sensomotorie (dereglarea sensibilității viscerale și a motilității) sub acțiunea factorilor psihosociali*. La persoanele cu predispoziție ereditară, sub acțiunea factorilor sensibilizatori, se dezacordează legăturile enterocerebrale, se dereglează sensibilitatea viscerală și motilitatea intestinală și se formează simptomatologia colonului iritabil.

CLASIFICARE. Înainte de a face o caracteristică a formelor clinice ale SII, este necesar de menționat că toți bolnavii se divizează convențional în 2 loturi: "pacienți" și "nonpacienți". Majoritatea bolnavilor, peste 80%, constituie lotul "nonpacienților" - persoane, care nu se adresează la medic sau după prima consultație, respectând recomandările medicului, își ameliorează starea în mod independent. Asupra acestor bolnavi maladia influențează puțin calitatea vieții, nu scade capacitatea de muncă și ei se comportă ca persoane sănătoase.

Al doilea lot, mai mic la număr (15-20%), este constituit de către așa-numiții "pacienți" care se adresează frecvent la medic, se investighează repetat, se tratează, inclusiv în staționar, și chiar sunt supuși intervențiilor chirurgicale. Calitatea vieții acestora este alterată, ei se comportă ca niște bolnavi cu afecțiuni organice grave, însă starea generală se menține satisfăcătoare, fără semne de progresare a bolii.

SII se clasifică în baza caracteristicilor macroscopice ale scaunului.

Se propun următoarele variante clinice ale SII (fig. 1):

- SII cu constipație – materii fecale tari și creionate în $\geq 25\%$ și moi și apoase în $\leq 25\%$ din numărul total de defecații (15-20% dintre pacienți);
- SII cu diaree – materii fecale moi și apoase în $\geq 25\%$ și tari și creionate în $\leq 25\%$ din numărul total de defecații (30-35% dintre pacienți);
- variantea mixtă a SII – materii fecale tari și creionate în $\geq 25\%$ și moi și apoase în $\geq 25\%$ din numărul total de defecații, acea variantă pentru care scaunul anormal este prevalent $\geq 50\%$ (40-50% dintre pacienți);
- variantea neclasificabilă – criteriile sunt insuficiente pentru a stabili una dintre variantele clinice descrise anterior.

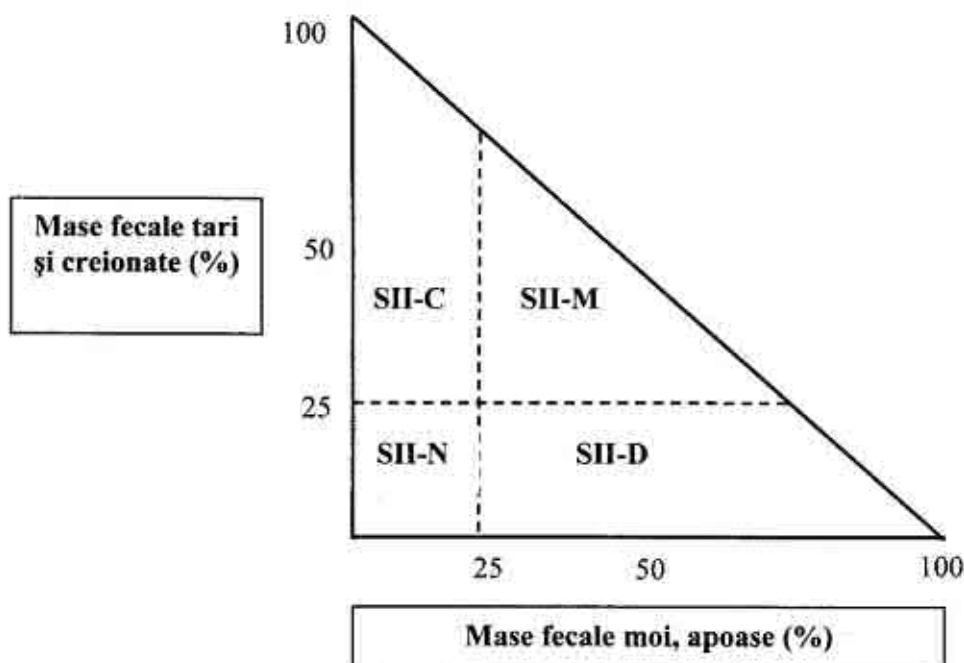


Fig. 1. Clasificarea subtipurilor SII după criteriile Roma III.
 (SII-C – sindromul intestinului iritabil cu constipație, SII-D – sindromul intestinului iritabil cu diaree, SII-M – varianta mixtă a sindromului colonului iritabil, SII-N – varianta neclasificabilă a sindromului colonului iritabil)

Evidențierea variantelor clinice ale SII are importanță practică, deoarece determină tactica de tratament. Totodată această clasificare este convențională, fiindcă există posibilitatea transformării unei variante în alta.

TABLORU CLINIC. *Durerea abdominală* este partea componentă *obligatorie* a tabloului clinic. Ea poate avea un spectru larg de intensitate: de la disconfort neînsemnat, durere surdă până la durere insuportabilă, care imită tabloul de colică intestinală organică.

Pentru bolnavii cu SII este caracteristică instalarea durerii îndată după mâncare, fiind însoțită de meteorism, peristaltism accelerat, garguiment, diaree sau constipație. Durerea este ameliorată prin defecație și emisiune de gaze. Caracteristică este *lipsa durerilor nocturne*.

Tulburările funcției intestinului (tulburări de tranzit și ale actului de defecație) reprezintă al doilea simptomocomplex propriu SII.

Pentru SII este caracteristică *diareea matinală*, instalată după dejun și în prima jumătate a zilei și lipsa ei noaptea. În 1/2 cazuri se atestă *eliminarea de mucus* cu masele fecale. Cantitatea de mucus produsă de pacienții cu SII este variabilă. Cantitatea maselor fecale nu depășește volumul obișnuit. Hemoragia intestinală,

diareea nocturnă, febra, scăderea ponderală și sindromul de malabsorbție se referă la simptomele "alarmante", care exclud diagnosticul SII și necesită căutarea insistentă a afecțiunii organice.

Constipația în SII se caracterizează prin defecație și emisie de mase fecale dure, fragmentate, însoțită de senzație de evacuare rectală incompletă.

Bolnavii cu SII sunt recunoscuți prin multitudinea acuzelor concomitente și prin particularitățile de personalitate. Acuzele pot fi divizate în 3 loturi:

- *simptome vegeto-neurologice*: migrenă, dureri lombare, nod în gât, somnolență, insomnie, disurie, dismenoree, impotență etc., caracteristice pentru ≈50% bolnavi;
- *simptome ale bolilor concomitente funcționale ale tractului gastro-intestinal*: greutate în epigastru, grețuri, regurgitații, vome, dureri în rebordul costal drept etc., constatate la ≈80% pacienți;
- *dereglări psihice*: depresie, anxietate, fobie, isterie, accese de panică, ipohondrie etc., constatate la 15-30% pacienți.

EXPLORĂRI PARACLINICE. Pentru SII este caracteristică lipsa nu numai a modificărilor specifice, dar și a modificărilor esențiale ale indicilor de laborator.

Examenul coprologic pune în evidență mucus în masele fecale, fără semne de inflamație și sânge. Steatoreea și creatoreea nu sunt specifice pentru SII. Analiza maselor fecale pentru ouă de helminți și chisturi de lambliei este negativă.

Coprocultura nu depistează microorganisme patogene, este posibilă disbioza intestinală.

Modificări semnificative în *hemoleucogramă și analizele biochimice* nu sunt relevante pentru SII. Leucocitoza, anemia, accelerarea vitezei de sedimentare, modificările biochimice ale sângelui se referă la simptomele alarmante și necesită excluderea obligatorie a patologiei organice.

Sigmoidoscopia se efectuează la marea majoritate de pacienți cu suspectarea SII pentru excluderea patologiei organice în rect și sigmoid și pentru a pune în evidență semnele tipice ale SII: sigmoid spasmă, fără edem, hiperemie și ulceratii (este posibilă hiperemia mucoasei colonului distal și a rectului).

Biopsia se efectuează la pacienții care prezintă diaree și tablou normal al mucoasei pentru excluderea formelor speciale ale colitelor (limfocitară, colagenică, eozinofilică) și a amiloidozei.

Dacă simptomatologia SII s-a instalat la un pacient cu vârsta peste 40 ani, este necesară examinarea pe tot parcursul intestinului gros (*colonoscopia* sau *irigoscopia*) pentru excluderea cancerului de colon.

DIAGNOSTIC POZITIV. Diagnosticul de SII se bazează pe criterii clinice caracteristice – dureri în etajul abdominal inferior în asociere cu dereglări ale funcției colonului, care nu pot fi explicate prin tulburări metabolice sau morfologice cunoscute.

Nespecificitatea manifestărilor clinice în patologia intestinului complică diagnosticarea nosologică. Este mai simplu de stabilit sindromul în care s-ar include simptomele date și de început tratamentul simptomatic. Însă tactica de diagnostic sindromal este periculoasă, din cauza riscului sporit de diagnosticare întârziată a patologiei organice. Din aceste motive a fost elaborată strategia stabilirii diagnozei SII. Procesul de diagnosticare constă din cinci etape (fig. 2).

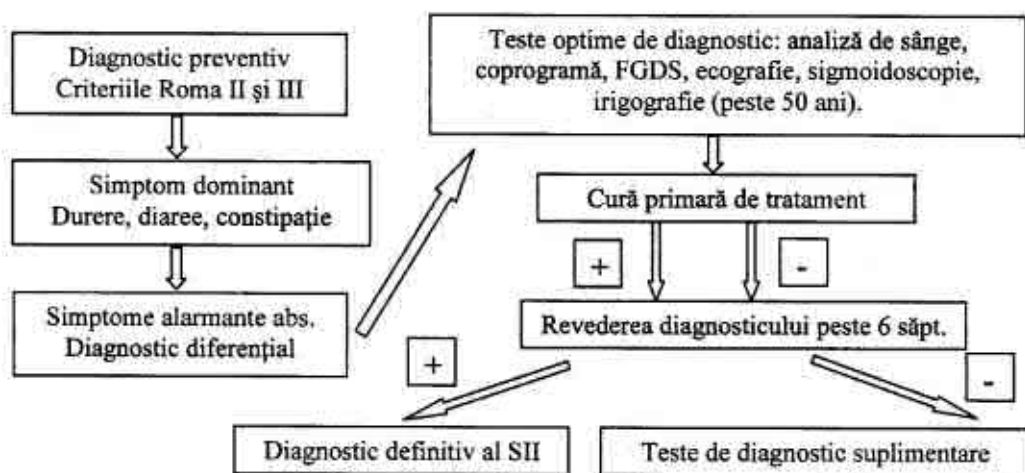


Fig. 2. Etape de diagnostic al SII

La etapa I se stabilește diagnosticul preventiv; la a II-a etapă se pune în evidență un simptom dominant și respectiv forma clinică a sindromului; la a III-a etapă se exclud simptomele alarmante (tab. 2) și se efectuează diagnosticul diferențial. La etapa a IV-a se exclude patologia organică a intestinului prin "optimum" de teste diagnostice: analiza generală și biochimică a sângelui, examen coproparazitologic, FGDS, ecografie abdominală și a bazinului mic, sigmoidoscopie și irigografie. La etapa a V-a se indică un tratament primar pe un termen nu mai mic de 6 săptămâni. Dacă tratamentul este eficient, poate fi stabilit diagnosticul definitiv de SII, iar dacă tratamentul a fost ineficace, se vor indica investigații suplimentare.

Tabelul 2

SIMPTOME "ALARMANTE", CARE EXCLUD SII

Acuze și anamnezic <ul style="list-style-type: none"> • scădere ponderală nemotivată • simptomatologie nocturnă • dureri permanente intensive în abdomen, fiind unicul simptom de afectare gastrointestinală • debut la persoanele cu vârstă înaintată • cancer de colon la rude 	Date fizicale <ul style="list-style-type: none"> • stare febrilă • hepato-, splenomegalie etc.
	Indici de laborator <ul style="list-style-type: none"> • leucocitoză • anemie • accelerare a VSH • sânge în materiile fecale • modificări în analizele biochimice ale sângelui

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Deci, după cum s-a menționat, *diagnosticul SII este unul "de excludere"*. Bolnavii prezintă acuze care pot însoți evoluția bolilor organice prin excluderea cărora medicul poate stabili diagnosticul de SII. În primul rând, în procesul de diagnostic diferențial este necesar de exclus cauzele cele mai simple de excitare a intestinului: acțiunea cronică a factorilor alimentari (alimente grase, cafea, băuturi alcoolice, produse alimentare și băuturi care produc gaze, abuz de alimente, schimbarea regimului alimentar obișnuit (călătorii, deplasări etc.) și a factorilor medicamentoși (laxative, antibiotice, preparate de potasiu, fier, acizi biliari etc.).

Starea fiziologică a femeii (sindromul premenstrual, graviditatea, climacteriul) poate evolua cu simptome de intestin iritabil. Stările stresante și psihoemoționale de lungă durată pot provoca apariția simptomelor SII, care remit după odihnă și înlăturarea factorilor stresanți. Ca o formă evolutivă aparte a SII poate fi reprezentată "boala ursului".

Cea mai răspândită patologie care evoluează cu simptome similare de clinică a sindromului de colon iritabil este enzimopatia înăscută sau dobândită, de exemplu, carența de lactază, pentru confirmarea căreia poate fi utilizat cel mai simplu test – dieta de excludere a laptelui și a produselor lactate.

În mod obligatoriu diagnosticul diferențial se va efectua cu patologia organică a intestinului: colită infecțioasă, colită ulceroasă nespecifică, boala Crohn, enteropatie glutenică, tuberculoză intestinală, tumorile intestinului etc.

Criteriile de diagnostic diferențial al patologiei organice sunt:

- prezența simptomelor alarmante;
- prezența simptomelor endoscopice și radiologice caracteristice;
- prezența simptomelor microscopice specifice;
- rezultatele pozitive ale analizelor bacteriologice și serologice pentru flora patogenă.

Tumorile neuroendocrine ale TGI, în primul rând, gastrinoamele, VIP-omele și sindromul carcinoid, în stadiile precoce pot imita SII predominant cu diaree și/sau durere. Însă în această patologie se manifestă evoluția progresivă cu simptome "alarmante".

Sub masca SII pot evolua unele maladii ginecologice (endometrioză), enteropatii în maladiile endocrine (tireotxicoză, diabet zaharat).

TRATAMENT. Elementul principal al tratamentului constă în soluționarea problemei de *adaptare psihosocială* și includerea obligatorie a pacientului în procesul de diagnostic și de tratament. Este necesar de atras atenția pacientului asupra indicilor normali ai examinărilor paraclinice și de a menționa importanța lipsei dereglărilor patologice ce ar putea influența evoluția bolii. Medicul trebuie să informeze pacientul despre esența bolii, prognosticul ei. Competența, autoritatea și puterea de convingere a medicului va facilita gradul de contact cu pacientul și va asigura succesul terapiei. Îndeplinirea acestor sarcini va decide apartenența bolnavului la lotul "pacienților" sau "nonpacienților" cu SII.

Medicul trebuie să aprecieze corect starea psihică a bolnavilor. Conform unor studii, incidența dereglărilor psihice în SII atinge 70% (neurotice, de personalitate, afective). De notat că în majoritatea cazurilor fenomenele gastroenterologice se manifestă pe fundalul unei patologii psihice deja instalate. Pe de altă parte, peste 50% pacienți cu SII reacționează la stările stresante prin acutizare atât a simptomatologiei gastroenterologice, cât și a celei psihopatologice. În legătură cu aceasta, bolnavii necesită un consult psihoterapeutic pentru stabilirea diagnosticului și selectarea tratamentului psihotrop adecvat.

Tratament dietetic. La prima consultație se vor constata deprinderile individuale de alimentație, care ar putea provoca simptomele cronice ale SII. Bolnavului i se indică o dietă de excludere, ce nu conține cofeină, lactoză, fructoză, sorbitol, acid acetic, alcool, piper, alimente flatulente.

Pacienții cu constipații trebuie să mențină regimul de alimentație, ritmul regulat, ce asigură normalizarea funcției reflexe a intestinului. În SII cu constipație se va indica dieta nr. 3 după Pevzner, pe un termen îndelungat sau permanent. Dieta conține o cantitate majorată de stimulatori ai motilității intestinale, la care se referă acizii biliari, substanțe zaharoase, acizi organici, soluții hipertionice, lipide, bucate reci, celuloză. Cele mai eficiente laxative sunt pâinea neagră, fructele și legumele proaspete, fructele uscate, grișul, ovăzul, marinadele, produsele afumate, grăsimile în cantități masive, îndeosebi smântâna, gustările dulci, produsele lactate acre cu aciditatea mai mare de 90-100°. În alimentația bolnavilor cu constipație este rațional de a include fibre alimentare sub formă de tărâțe, pectină, produse dietetice ce conțin probiotice.

În SII cu predominarea diareei se va indica dieta nr. 4 după Pevzner. Această dietă este recomandată individual și pacienților cu sindrom algic pronunțat. Termenele de respectare a dietei sunt individuale: de la 1-2 săptămâni până la un timp îndelungat. În ultimii ani medicii se dezic de principiul folosirii de durată a dietelor "cruțătoare". Din alimentație se vor exclude produsele care intensifică

procesele de fermentație și de putrefacție în intestin și stimulatorii secreției acizilor biliari, stimulatorii secreției gastrice și pancreatice. La substanțele care diminuează peristaltismul se referă produsele bogate în tanină (ceaiul concentrat, cacao dizolvată în apă, cagorul), afinele, substanțele mucilaginoase (supe, terciuri, jeleuri), bucatele calde. Vor fi evitate carnea și peștele gras, copturile, conservele, alimentele afumate, marinate, murate, ciupercile, mirodeniile picante, ridichea, ceapa, usturoiul, fructele acre. Laptele și ouăle vor fi utilizate în funcție de suportarea individuală a acestora.

Dacă boala evoluează cu alternanța diareei și a constipației, în perioada acutizării se indică dieta nr. 4. Alimentele care stimulează peristaltismul sunt indicate în următoarea componență: pireu din legume fierte (morcov, dovlecei), conopidă fiartă, sucuri din fructe și legume (morcov, mere, caise), frișcă.

Uneori pentru "nonpacienții" cu SII este suficientă susținerea psihosocială și respectarea recomandărilor dietetice și nu este nevoie de un tratament medicamentos, aceasta fiind cea mai favorabilă variantă evolutivă a bolii.

Tratamentul farmacologic al durerilor abdominale în SII. Simptomul dominant al bolii este durerea, cuparea căreia este însoțită de micșorarea expresivității diareei, constipației, meteorismului. Există un spectru larg de preparate din diferite grupe farmacologice, care pot fi utilizate în acest caz:

- antispastice miotrope:
 - mebeverină hidrohlorid (*duspatalin*);
 - pinaverium bromid (*dicetel*);
 - otilonia bromid (*spasmomen*);
- anticolinergice, antagoniști ai receptorilor muscarinici (atropină, scobutil, buscopan, pirenzepin, beladonă etc.);
- analogii somatostatinei (octreotid, sandostatin).

Terapia optimă este administrarea preparatului *mebeverină (duspatalin)*, câte 200 mg, 2 ori pe zi sau a preparatului *otilonia bromid (spasmomen)*, câte 40 mg, 2-3 ori pe zi.

Meteospasmilul reprezintă un preparat combinat, care conține antispastic miotrop selectiv *alverina citrat* și o substanță neactivă biologic, ce accelerează tranzitul și absorbția de gaze - *simeticona*. Preparatul este eficient pentru combaterea durerilor și a meteorismului, se administrează câte 1 pastilă, 3 ori pe zi.

Antispasticele neselective (*drotaverină, papaverină*) sunt puțin eficiente în tratamentul SII.

Tratamentul SII cu predominarea diareei. Diareea afectează calitatea vieții bolnavului și provoacă incapacitate temporară de muncă, ceea ce impune înlăturarea precoce a ei.

Preparatul de bază pentru tratamentul simptomatic al diareei este considerat *loperamida (imodium)*. Loperamida este cel mai eficace remediu antidiareic, care timp de 20 de ani nu se compară cu alte preparate în ceea ce privește viteza de ameliorare a diareei și efectul antidiareic: la 50% bolnavi simptomele dispar după administrarea primei doze și la 87% bolnavi - după 12-24 ore de la începutul tratamentului.

În cazul diareei funcționale cronice în SII doza inițială de loperamid e de 4 mg (2 caps.). Doza de întreținere nu trebuie să depășească doza zilnică maxim permisă pentru maturi - 16 mg (8 caps.). Dacă scaunul lipsește sau este normal în decurs de 12 ore, urmează anularea tratamentului.

Cea mai accesibilă formă de administrare a loperamidei este forma lingvală, acțiunea căreia este de câteva ori mai rapidă comparativ cu administrarea tradițională a capsulelor de imodium. Un efect bun în tratarea SII îl are preparatul combinat care conține *loperamid* și *simeticon* (*imodium plus*).

Dacă la bolnav nu se înregistrează creșterea esențială a frecvenței scaunului, se pot administra *adsorbenți*: *carbonat de Ca*, *cărbune activat*, *dismectit*. Însă e de notat că efectul antidiareic al acestor preparate survine la 3-5 zile.

Bolnavilor din grupa "pacienților" cu combinarea sindromului algic cu diaree și cu dereglări psihologice li se indică preparate *antidepresive triciclice* (*amitriptilină*, *imipramină*, *nortriptilină*) sau *anxiolitice*, care pot facilita durerea abdominală și diareea grație acțiunii anticolinergice a acestora.

Tratamentul SII cu predominarea constipațiilor. Dacă măsurile dietetice nu au efect, se vor administra *laxative osmotice*, dintre care cele mai eficiente sunt *lactuloza* (*dufalac*) și *macrogoli 4000* (*forlax*). Laxativele saline sau surfactantele se vor evita, deoarece pot agrava durerea abdominală.

În cazul asocierii sindromului algic cu constipații, administrarea antidepresantelor triciclice și a anxioliticelor poate agrava constipațiile, meteorismul și durerea. În aceste cazuri sunt indicate *antidepresive* din grupul inhibitorilor selectivi ai recaptării postsinaptice a serotoninei - *fluoxetină*, *paroxetină* (*rextin*) sau inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei - *venlafaxină* (*venlaxor*), cu efect stimulator asupra motilității intestinului gros.

În cazurile de asociere a SII cu disbioza intestinală se administrează tratament cu pro- și prebiotice (vezi cap. „Sindromul intestinului subțire contaminat. Sindromul de disbacterioză”).

Rezultatele nesatisfăcătoare ale tratamentului recomandat impun necesitatea efectuării unui șir de *proceduri suplimentare*: gimnastică medicală, fizioterapie, hipnoterapie, metode bazate pe principii biologice feed-back și tratament individual în școli și cluburi speciale pentru bolnavii cu SII.

Eficiența terapiei este determinată nu atât de starea obiectivă și acuzele bolnavului, cât de ameliorarea stării psihosociale a pacientului și de calitatea vieții lui. De notat că în conformitate cu Consensus de la Roma, bolnavul trebuie să aprecieze singur eficiența programului de tratament în ansamblu și acțiunea diferitor preparate aparte.

PROGNOSTIC. Prognosticul bolii este favorabil. Evoluția bolii este cronică, recidivantă, însă nu progresivă. SII nu are complicații. Riscul de dezvoltare a patologiei inflamatorii a intestinului și a cancerului colorectal este același ca și în populație.

Însă rămâne de menționat faptul că în lotul așa-numiților "pacienți" boala poate avea evoluție relativ nefavorabilă, fapt determinat de alterarea calității vieții vizând alimentația, somnul, odihna, activitatea sexuală, starea socială și familială. Acest lot de pacienți este incapabil temporar de muncă. Într-un șir de țări diagnosticul de SII, drept o cauză de incapacitate temporară de muncă, s-a plasat pe locul II după afecțiunile respiratorii.

Bibliografie

1. American Gastroenterological Association medical position statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2006 Dec;123(6):2105-7. [PubMed](#)
2. Camilleri M., *Probiotics and irritable bowel syndrome: Rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy / Journal of Clinical Gastroenterology* 40 (3) 2006, 264-26.
3. Drossman D.A., *An overview of the Rome Process and What is New in Rome III. Gastroenterology*, 2006; 130:1552-1556.
4. Longstreth G. F., Thompson W. G., Chey W. D. et al., *Functional Bowel Disorders. Gastroenterology*, 2006; 130:1480-1491.
5. Longstreth G. F. et al., *Functional bowel disorders / Gastroenterology* 130 (5) 2006, 1480-1491.
6. Tack J., Fried M., Houghton L. A., Spicak J., Fisher G., *Systematic review: The efficacy of treatments for irritable bowel syndrome - A European perspective / Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 24 (2) 2006, 183-205.
7. Thompson W. G., Longstreth G. F., Drossman D. A., Heaton K. W., Irvine E. J., Muller-Lissner S.A., *Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Rome II: A Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut*, 1999; 45(Suppl. II): 1143-8.
8. Yehuda Ringel., *Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: What Is the Association?*, posted 09.18.2007, [www. medscape.com](#).
9. Ивашкин В. Т., Полуэктова Е. А., Белхушет С., *Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, №6, 2003, с. 2-10.*
10. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.Ф., *Выбор спазмолитиков при абдоминальной боли в гастроэнтерологии (вопросы и ответы). Методические рекомендации для гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов. Санкт-Петербург, 2005, 48 с.*
11. Синдром раздраженного кишечника. Под ред. И. В. Маева, Москва 2004, 72 с.

BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Bolile inflamatorii ale intestinului (BII), la care se referă colita ulceroasă nespecifică (CUN) și boala Crohn (BC), reprezintă patologia cronică inflamatorie idiopatică de genă imună.

Răspândirea geografică a patologiei este neuniformă. Prevalența CUN în Europa de Nord-Vest și America de Nord este 100-250 cazuri/100000 locuitori, în Europa de Sud – 15-50 cazuri/100000 locuitori. O răspândire mai mică se atestă în America de Sud, Japonia, țările mediteranene și est-europene, extrem de rară - în Africa și Asia. Incidența bolii este ceva mai mare pentru sexul masculin. Debutul are loc de cele mai multe ori între 20-40 ani și 60-70 ani.

În ultimii ani se constată o tendință de creștere a incidenței BC. Încă 10-15 ani în urmă majoritatea autorilor remarcă predominarea CUN față de BC, raportul lor fiind 10:1 -5:1 în diferite țări. Actualmente acest raport alcătuiește 5:1 - 3:1.

ETIOPATOGENIE. Etiologia bolii nu este cunoscută. Se consideră că factorii de mediu (virali, bacterieni, parazitari, alimentari, chimici) interferează cu răspunsul anormal al gazdei față de aceștia prin defect imun, determinat genetic, și contribuie la dezvoltarea bolii.

Factorii patogenetici ai BII:

- genetici;
- infecțioși;
- alimentari;
- autoimuni.

Factorii genetici. Numeroase observații clinice și epidemiologice demonstrează intervenția factorilor genetici în patogeneza CUN: variații rasiale și etnice ale prevalenței, agregarea familială, riscul crescut de dezvoltare a bolii la rudele bolnavilor etc. Nu este vorba de un tip mendelian simplu, ci de participarea mai multor gene, situate în locusuri diferite, în determinarea predispoziției de dezvoltare a unui răspuns inflamator cronic la stimulante exterioare variate.

Factorii infecțioși au fost incriminați primii în etiologia CUN și rămân până în prezent actuali datorită naturii inflamatorii a bolii. Au fost propuse două ipoteze etiopatogenice majore privind factorii inițiatori (*trigger*) ai răspunsului inflamator intestinal. Antigenii inițiatori ai inflamației sunt microorganisme patogene specifice. Au fost studiate diverse microorganisme: *Mycobacterium paratuberculosis*, paramixovirusuri, *Listeria monocytogenes*; dar la momentul actual etiologia specifică a BII nu este dovedită.

O a doua ipoteză etiopatogenică presupune un răspuns imunologic anormal, îndreptat împotriva unor antigeni luminali microbieni nepatogeni sau antigeni dietetici comuni (*factori alimentari*).

Factorii autoimuni. Există a treia ipoteză etiopatogenică, conform căreia inițiatorul antigenic este reprezentat de antigeni proprii, situați la nivelul epitelului intestinal (ipoteza autoimună). Conform acestei ipoteze, pacientul dezvoltă un răspuns imunologic adecvat orientat împotriva unor antigeni luminali specifici, microbieni sau alimentari. Grație *similitudinii* dintre antigenii luminali și unele proteine epiteliale, sistemul imunologic va declanșa atacul imun asupra mucoasei intestinale. În cadrul acestei teorii, răspunsul imunologic este îndreptat specific împotriva celulei epiteliale intestinale, care va fi distrusă prin unul dintre mecanismele imunologice: citotoxicitatea directă dependentă de anticorpi sau citotoxicitatea mediată celular. Prezența anticorpilor anticolon reprezintă un argument în favoarea ipotezei autoimune.

În orice caz, inflamația intestinală este cauzată de răspunsul imunologic și reprezintă rezultatul lui. În evoluția progresivă a CUN un rol major îl au citokinele. Ele se divizează după funcția de bază în proinflamatorii și antiinflamatorii. La proinflamatorii se referă interleukina 1 (Il-1), Il-2, Il-6, Il-8, TNF.

TNF (tumor necrosis factor) este una dintre cele mai active citokine. Ea condiționează acțiunea citotoxică asupra celulelor tumorale și ale celor infectate de bacterii și viruși, determină reacțiile inflamatorii și endotoxemia. Opinia conform căreia TNF are un rol-cheie în geneza reacțiilor inflamatorii a servit la apariția unei noi direcții în tratamentul BII - utilizarea *anticorpilor* TNF. Actualmente este demonstrată eficacitatea anti-TNF în tratamentul BC (vezi compartimentul „Tratament”).

Dintre citokinele antiinflamatorii o importanță marcantă în CUN o au **Il-10** și antagoniștii endogeni ai receptorilor Il-1 (**Il-IAR**). Il-10 este o citokină reglatoare importantă, cu efect antiinflamator, produsă de T-helperi de tipul 2. Ea inhibă sinteza Il-1, Il-2, Il-6, Il-8, TNF, stimulează sinteza IgM și IgE. Preparatele pentru tratamentul BII pe baza Il-10 recombinante s-au dovedit a fi eficiente în experiment și sunt la etapa cercetărilor clinice.

COLITA ULCEROASĂ NESPECIFICĂ

CUN este o afecțiune inflamatorie cronică idiopatică a colonului, caracterizată prin inflamație difuză, limitată la mucoasă, grevată de numeroase complicații intestinale și extraintestinale. În cazurile grave de CUN poate fi afectat stratul submucos și cel muscular. Sinonimele maladiei: rectocolită ulcero-hemoragică, rectosigmoidită erozivă, rectocolită muco-hemoragică, colită ulceroasă idiopatică etc.

MORFOPATOLOGIE. CUN se caracterizează prin afectarea difuză a mucoasei intestinului gros. Procesul patologic începe, de obicei, în intestinul rect, apoi se răspândește în direcție proximală. Timp îndelungat leziunile pot fi localizate numai în intestinul rect sau în intestinul rect și sigmoid. La progresarea bolii în procesul patologic este antrenată porțiunea descendentă a intestinului gros,

porțiunile distale ale intestinului transvers (așa-numita colită pe stânga), iar în continuare – porțiunile de dreapta ale intestinului (colită subtotală și totală). În literatură sunt descrise cazuri de afectare și a porțiunii terminale a intestinului subțire, așa-numita "ileită recurentă".

Conform datelor din literatură, inflamația rămâne localizată la nivelul recto-sigmoidului în 20-30% dintre cazuri, la nivelul colonului descendent și al transversului în 40-50% și colita subtotală-totală în 20-30% cazuri.



Localizarea procesului patologic



Fig. 1. Localizarea afectării în caz de CUN
(S. Țurcan, V. Dumbrava, 1999)

Tabloul lezional depinde de severitatea, stadiul clinic și de durata afecțiunii. În *faza acută* modificările morfologice sunt localizate la nivelul mucoasei și includ:

- hiperemie și edem;
- lipsă de desen vascular și de luciu caracteristic;
- friabilitate exagerată și sângerare spontană sau la atingere;
- eroziuni punctiforme și ulcerări superficiale;
- polipi inflamatori (pseudopolipi).

Histologic, leziunile se limitează la mucoasă și stratul superficial al submucoasei. Este caracteristică alterarea arhitectonicii criptelor glandulare, cu deformarea criptelor, cript-abcese, infiltrat inflamator difuz predominant limfo-plasmocitar.

În *faza de remisiune* aspectul macroscopic este normal sau subnormal (lipsă de desen vascular și de luciu caracteristic). Microscopic însă se constată diferite grade de atrofie a mucoasei și infiltrație limfo-plasmocitară.

În evoluție cronică îndelungată se dezvoltă hipertrofie a laminei musculare a mucoasei, hiperproducție a țesutului conjunctiv. În zonele afectate intestinul se scurtează, se dehaustrează și se îngustează, devenind *tubuliform*.

CLASIFICARE. Din punct de vedere practic, este important de a aprecia tipul de evoluție a bolii, gradul de activitate, localizarea și răspândirea procesului și complicațiile CUN (tab. 1)

Tabelul 1

CLASIFICAREA CUN

I. Evoluția bolii

- acută (fulminantă)
- cronică recidivantă
 - acutizare de diferit grad de activitate: ușor; mediu; grav
 - remisiune: incompletă, completă
- cronică progresivă (evoluție progresivă fără episoade de remisiune).

II. Răspândirea procesului

- proctită
- rectosigmoidită
- rectocolită pe stânga
- colita subtotală
- pancolită (afectare totală a colonului)

III. Complicații

- locale (intestinale)
 - hemoragie masivă
 - malignizare
 - perforație
 - megacolon toxic
 - infecție intestinală secundară
 - fisuri anale, prolaps rectal etc.
- extraintestinale sau generale
 - anemie
 - septicemie
 - leziuni tegumentare (piodermie gangrenoasă, eritem nodular etc.)
 - leziuni articulare
 - oculare (irită, iridociclită, uveită, episclerită)
 - boli ale ficatului
 - amiloidoză secundară etc.

Pentru aprecierea activității bolii este recomandat indexul după Truelove (tab.2).

Tabelul 2

INDEXUL ACTIVITĂȚII CLINICE A COLITEI ULCEROASE
(după Truelove)

Indice	Gradul activității		
	Ușor	Mediu	Sever
Frecvența scaunului	<4/zi	4-6/zi	>6/zi
Sânge în mase fecale	Cantitate minimă	Cantitate moderată	Cantitate mare
Febră	Nu este	≤37,5°C	>37,5°C
Anemie	Nu este	Hb <95% - ≥75% din normă	Hb <75% din normă
Tahicardie	Nu este	≤90/min	>90/min
VSH	<30 mm/oră	≥30 - ≤50 mm/oră	>50 mm/oră

TABLOU CLINIC. Tabloul clinic este extrem de variabil. Formele de debut pot varia de la rectoragii minime până la diaree fulminantă, însoțite de stare toxicoseptică (tab. 3).

Evoluția ulterioară a bolii de asemenea este variabilă. Majoritatea bolnavilor (60-75%) manifestă episoade acute, repetate, cu remisiuni complet asimptomatice între ele (CUN recidivantă). O mică parte dintre bolnavi (4-10%) prezintă numai atacul de debut (CUN regresivă), iar în circa 5-15% dintre cazuri afecțiunea înregistrează din start o evoluție cronică progresivă.

Tabelul 3

SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ ÎN CUN

- **Simptome locale (intestinale)**
 - scaun cu sânge, mucus și/sau puroi
 - dereglare a funcției intestinului (diaree, mai rar constipație)
 - dureri în abdomen, tenesme, gurguiment intestinal, meteorism
- **Simptome generale (extraintestinale)**
 - anemie
 - febră
 - astenie
 - scădere ponderală
 - simptome oculare (iridociclită, uveită, conjunctivită)
 - simptome cutanate (eritem nodular etc.)
 - artrite reactive, artralgi și mi-algii
- **Boli concomitente (asociate)**
 - colangită primară sclerozantă
 - boli ale ficatului
 - spondilită anchilozantă (boala Behterev)

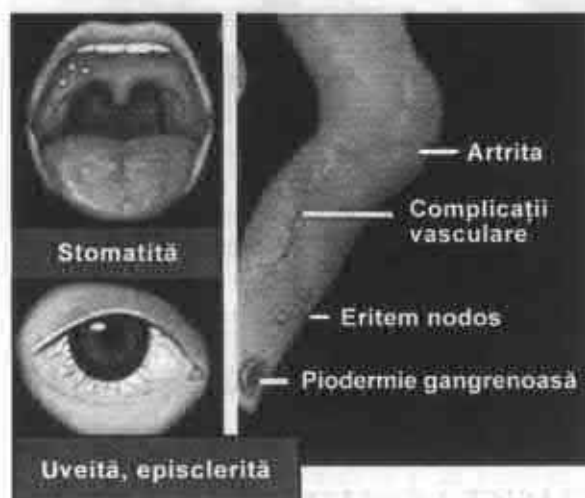


Fig. 2. Simptome extraintestinale în CUN

dintre cazuri. În situațiile când afecțiunea este localizată numai în rect sau în segmentul recto-sigmoidal, hemoragia rectală se manifestă prin prezența sângelui roșu la suprafața bolului fecal, sub formă de striuri sau separat de scaun. În formele extensive sângele este amestecat cu scaunul, luând aspectul unei diaree sangvinolente.

Diareea se determină în 95% dintre cazuri și este variabilă în intensitate: de la 3-4 scaune/zi până la 15-30 emisiuni de fecale pe zi. Aspectul scaunului este de asemenea variabil. El poate fi format sau păstos, cu conținut redus de sânge și mucus în activitate ușoară a bolii. În forme severe scaunul este lichid, cu cantitate

Rectoragia este primul și cel mai stabil sindrom în CUN și este determinată în 90-100%

mare de sânge, mucus și puroi. Necesitatea defecării devine imperioasă, bolnavul acuză tenesme rectale și uneori incontinență fecală. Diareea nocturnă are valoare semnificativă pentru caracterul organic al bolii.

O parte dintre bolnavii la care inflamația este localizată numai în rect sau în segmentul recto-sigmoidal (4-9% dintre cazuri) prezintă *constipație*.

Durerea abdominală nu se manifestă printr-o intensitate mare în CUN și căpătă adesea caracter de crampe, colică ușoară sau disconfort în etajul inferior al abdomenului.

Creșterea intensității și a duratei durerii abdominale în dinamică reprezintă un simptom care sugerează o afectare profundă a intestinului și risc de perforare.

Alte simptome (generale) în CUN sunt reprezentate de tulburări dispeptice, anorexie, grețuri, disconfort epigastric.

Scăderea ponderală și astenia se datorează reducerii ingestiei de alimente, ca o consecință a anorexiei și a celorlalte tulburări dispeptice, pierderilor de proteine prin exudație intestinală, anemiei și stării catabolice. *Anemia* pronunțată este însoțită de dispnee.

Febra este prezentă în cazurile severe și extensive. *Tahicardia* depășește gradul febrei și este atribuită în parte deshidratării.

Examenul clinic nu relevă modificări semnificative în evoluția ușoară și moderată a bolii. La palpate colonul este destins și sensibil, segmentele afectate ale colonului la palpate creează impresia unui cordon rigid. Distensia abdominală atrage atenția asupra instalării dilatației acute a colonului (megacolon toxic). În acest caz, timpanismul este exagerat, la auscultație e „silentios”, spre deosebire de boala necomplicată, când se percep multe zgomote intestinale hidroaerice. Defansul muscular este un semn alarmant, sugerând iritația peritoneală consecutivă perforației.

COMPLICAȚIILE CUN se clasifică în locale și generale (*tab. 4*).

Tabelul 4

COMPLICAȚIILE CUN

Locale	Generale
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoragie masivă • Perforație ⇒ peritonită • Megacolon toxic • Malignizare • Infecție intestinală secundară • Supurații perianorectale 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemie severă • Sepsis • Afectări extraintestinale pronunțate <ul style="list-style-type: none"> ○ iridociclită, conjunctivită ○ manifestări articulare ○ eritem nodular, piodermie ○ stomatită aftoasă • Amiloidoză secundară
⊗Nu sunt caracteristice stricturile	

Hemoragia masivă și *perforația* sunt cele mai frecvente cauze de deces în CUN severă. Dilatația acută toxică a colonului (*megacolon toxic*) survine mai frecvent în debutul bolii, în cadrul formelor acute fulminante și pune în pericol viața bolnavului. Megacolonul toxic trebuie recunoscut cât mai repede, deoarece

reprezintă o indicație pentru tratament chirurgical urgent. Semne clinice și paraclinice ale megacolonului toxic: febră $> 38^{\circ}$, tahicardie $> 100/\text{min}$, leucocitoză $> 10 \times 10^9/\text{l}$, dispariție a zgomotelor intestinale, ameliorare sau stopare a diareei, clișeul panoramic abdominal demonstrează dilatarea colonului $> 6 \text{ cm}$.

Infecția// intestinală secundară și supurațiile perianorectale nu sunt complicații rare. Febra înaltă, alterarea stării generale, excesul de puroi în scaun sunt semne sugestive.*

Cancerul de colon se atestă de 30 ori mai frecvent la pacienții cu CUN decât în rândul populației. Factorii de risc pentru malignizare sunt: afectarea totală a colonului, evoluția peste 10 ani, debutul bolii la o vârstă tânără, evoluția bolii cronice continue.

Complicațiile extraintestinale sunt mai puțin frecvente. Este caracteristică remisiunea lor odată cu remisiunea procesului inflamator în colon.

DIAGNOSTIC. Cele două tehnici majore de diagnostic în CUN sunt reprezentate de endoscopia colonului și examenul radiologic cu substanță de contrast (irigoscopie și irigografie).

Examenul endoscopic. Rectosigmoidoscopia este suficientă pentru confirmarea diagnosticului în aproape 90% dintre cazuri (având în vedere afectarea obligatorie a rectosigmei în CUN). Colonoscopia se efectuează mai rar, când rectul este afectat minimal, dar datele irigografiei sunt insuficiente pentru diagnostic pozitiv. A două indicație principală pentru colonoscopie (cu biopsie) este screening-ul cancerului la bolnavii cu evoluție îndelungată. Criterii endoscopice caracteristice pentru CUN sunt reflectate în tabelul 5.

Tabelul 5

CRITERII ENDOSCOPICE ALE CUN

Acutizare

- Edem și hiperemia mucoasei
- Desen vascular absent sau frust
- Mucoasă cu aspect "granulos"
- Hemoragii de contact, peteșii și echimoze
- Eroziuni și ulcere de formă neregulată
- Pseudopolipi
- Mucus, sânge și puroi în lumenul intestinal
- Afectarea difuză, ce se răspândește proximal

Remisiune

- Mucoasa intactă (în perioada precoce, ulcerele nu lasă cicatrice)
- Atrofia mucoasei
- Pseudopolipi

Examenul radiologic Clișeul panoramic abdominal este necesar, în special în cazurile severe, în scopul de a exclude megacolonul toxic sau perforația.

Irigografia cu contrast dublu (substanță de contrast și aer) permite diagnosticarea CUN în majoritatea cazurilor (tab. 6 și fig. 5).

Tabelul 6

SEMNE RADIOLOGICE ALE CUN

- Mucosă cu relief neregulat, cu aspect granular
- Eroziuni, ulcerații sub forma unor spiculi marginali sau pete baritate, în stadii avansate – ulcerații profunde sub formă de „buton de cămașă”
- Pseudopolipi de dimensiuni și forme diferite (manifestați ca niște defecțe de umplere)
- În stadiile avansate: lipsa haustrelor, îngroșarea și rigiditatea peretelui intestinal, reducerea calibrului, scurtarea intestinului – colonul în formă de tub rigid și scurtat

Stricturile, ocluzii intestinale pentru CUN nu sunt caracteristice și determinarea lor endoscopică sau radiologică impune necesitatea excluderii malignizării procesului.

Date de laborator. La examenul sângelui se descoperă: anemie, leucocitoză și creștere a VSH (tab. 7). Anemia este de tip hipocrom, gradul ei reflectă severitatea pierderilor de sânge. În formele limitate de proctită, de regulă, Hb și Ht sunt normale, reducându-se progresiv în formele extensive de CUN. Hiperleucocitoza cu granulații toxice ale leucocitelor este specifică pentru complicații piogene. VSH, de regulă, corelează cu severitatea bolii.

Pentru aprecierea gradului de severitate, se determină *proteina C-reactivă* și *orosomucoidul* (proteine de fază acută).

Anomaliile electrolitice reflectă deshidratarea cu hipovolemie, cu acidoză sau alcaloză metabolică, hipocalcemie și hipomagneziemie. Examenul proteinelor serice relevă hipoalbuminemie și hipergamaglobulinemie nespecifică.

Aproximativ la 70% dintre pacienții cu CUN se atestă prezența *anticorpilor antineutrofilici citoplasmatici (ANCA)*.

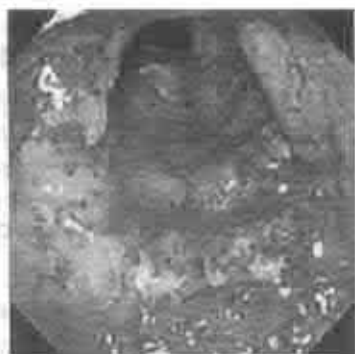


Fig. 3. Tabloul endoscopic în CUN (acutizare)



Fig. 4. Tabloul endoscopic în CUN (remisiune: atrofia mucoasei cu pseudopolipi)



Fig. 5. Examenul radiologic în CUN

Tabelul 7

INDICII DE LABORATOR ÎN CUN

- Hemoglobină ↓
- Leucocite ↑
- VSH ↑
- Proteina generală și fracțiile ei
 - o albumine ↓
 - o globuline ↑
- Proteine de fază acută
 - o proteină C-reactivă
 - o orosomuroid
- Dezechilibru elecrolitic
- Anticorpi antineutrofilici citoplasmici (ANCA)
 - o gama-globuline ↑
 - o alfa-2- globuline ↑

Examenul coprologic. Aspectul macroscopic al scaunului în sensul diareei cu puroi și sânge este destul de sugestiv pentru CUN. În fazele acute se elimină numai mucus, exsudat purulent și sânge. Microscopic, sunt depistate granulocite. *Coproculturile* pentru bacteriile enteropatogene se aplică pentru diagnostic diferențial cu infecțiile intestinale.

Biopsia de mucoasă rectală scoate în evidență tabloul unei inflamații nespecifice.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Diagnostic diferențial se face, în primul rând, cu: colite infecțioase (*Salmonella*, *Șigella*, *Campilobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Chlamydia* etc.), boala Crohn, colita ischemică, tuberculoza intestinală, afectări tumorale ale intestinului, colite în colagenoze, colite medicamentoase, colite actinice.

Colitele infecțioase determină o inflamație granulară difuză a mucoasei colonului, asemănătoare cu leziunile în CUN. În majoritatea cazurilor nu evoluează în formă cronică. Pentru diagnostic diferențial se practică coprocultura.

Boala Crohn afectează rar rectul, fiind însoțită adesea de fistule și fisuri perianale. Sângerarea rectală este neobișnuită și diareea mai puțin intensă, dar dureroasă, cu colici postprandiale. Febra este constantă. Endoscopic, leziunile sunt segmentare, intercalându-se cu zone de mucoasă normală. Aspectul general al mucoasei inflamate este de „piatră de pavaj”, cu ulcerații aftoide sau fisurate. Biopsia demonstrează caracterul transmural al inflamației și relevă granulomul Crohnian în 3-50% dintre cazuri. Examenul radiologic descoperă zone stenozate, ulcerații profunde și fistule.

Colita ischemică se recunoaște după debutul acut, cu dureri intense în fosa iliacă stângă, tenesme și diaree mucosangvinolentă, care apare la vârstnicii cu ateroscleroză, HTA, sau alte patologii vasculare. Leziunile sunt localizate la nivelul colonului descendent, al unghiului lienal, cu extindere pe sigmoid și pe trans-

vers. Rectul este intact, examenul endoscopic relevă o mucoasă normală sau un segment de mucoasă siniliu-vișinie edemațiată, friabilă, cu sângerare de contact.

Tuberculoza intestinală afectează mai des regiunea ileocecală, foarte rar afectează rectul și zona perianală. Endoscopic, leziunile sunt dispuse segmentar în cecum și regiunea ileocecală; sunt caracteristice ulcerații transversale, care lasă cicatrice și stricturi. Biopsia demonstrează un caracter transmural al inflamației și evidențiază granuloame epitelioid-celulare cazeoase.

Cancer

- *Cancerul cecului sau al colonului ascendent* se manifestă clinic prin disconfort intestinal (senzații de greutate, de distensie, balonare, garguiment intestinal), dureri, alterarea stării generale, mai rar apar simptome de ocluzie intestinală, eliminări patologice cu scaunul. În 30% dintre cazuri se înregistrează anemie de etiologie necunoscută, febră, accelerarea VSH, scădere ponderală. Palpator, în fosa iliacă dreaptă se determină o formațiune. Diagnosticul este confirmat prin examen radiologic și colonoscopie cu biopsie.
- *Cancerul colonului descendent* de cele mai multe ori crește endofit, infiltrază circular intestinul, îngustând lumenul lui. Deoarece procesul fibros este pronunțat, el se mai numește cancerul fibros sau schir. Tabloul clinic este caracterizat prin dureri colicative, asociate cu diaree alternată cu constipații, peristaltism accelerat, garguiment intestinal, scaun sangvinolent. Frecvent se dezvoltă ocluzie intestinală parțială. Diagnosticul se confirmă prin irigoscopie și rectosigmoidoscopie cu biopsie.
- *Cancerul rectal* se manifestă clinic prin alternarea diareei cu constipațiile, tenesme, dureri în regiunea anusului, scaun cu mucus și sânge, mai rar puroi. Mult mai târziu decât la cancer de altă localizare se dezvoltă anemia, apare subfebrilitatea, scăderea ponderală și alterarea stării generale. În stadiile avansate este dereglat actul de defecație și de micțiune. Cancerul progresează lent, deseori este asociat cu hemoroizi. În toate cazurile de presupunere este necesar de efectuat tușeul rectal și rectosigmoidoscopia cu biopsie.

Polipoza intestinului reprezintă neoformațiuni benigne ale mucoasei intestinului, de regulă congenitale sau cauzate de o colită cronică, mai frecvent amibiană sau dizenterică. Tabloul clinic depinde de mărimea și de structura histologică a polipilor, care determină capacitatea lor de a se ulcera și sângera: pot fi dureri difuze în abdomen, scaun neregulat, instabil, cu mucus și sânge. Se poate dezvolta o anemie, uneori hemoragii intestinale, scădere ponderală, mai rar ocluzie intestinală parțială. Diagnosticul este stabilit la radiografie, colonoscopie sau rectosigmoidoscopie cu biopsie.

Rectocolita apare, de regulă, după iradierea cancerului genital la femei. Tabloul clinic rezidă din diaree mucoasă, tenesme și crampe abdominale. Examenul endoscopic evidențiază teleangiectazii, care sângerează la contactul cu endoscopul.

TRATAMENTUL CUN prevede măsuri generale, dietetice, tratament patogenetic și simptomatic.

Măsuri generale și dietetice. *Repausul la pat* se recomandă în perioadele de acutizare a bolii. Sunt contraindicate alimentele care stimulează activitatea motorie a intestinului și produc iritarea chimică, termică sau mecanică a mucoasei intestinale: lapte, smântână, brânzeturi, dulciuri, sucuri, băuturi reci sau dulci, legume și fructe crude, grăsimi animale, conserve, ciocolată, alcool etc. Dieta va fi hipercalorică (2500-3000 cal/zi), hiperproteică (100-150 g/zi), bogată în vitamine și microelemente (*dieta nr. 4 după Pevzner*). Dacă pe cale orală nu se poate asigura un aport caloric suficient, se va recurge la metode de alimentație enterală prin sondă nazogastrică sau la alimentație parenterală cu soluții speciale (hidrolizate de cazeină, soluții de aminoacizi și de lipide, glucoză etc.)

Tratamentul patogenetic în CUN are 2 scopuri principale: obținerea remisiunii la pacienții cu forme active ale bolii și menținerea remisiunii în forme neactive ale CUN.

Preparatele principale, folosite în tratamentul patogenetic al CUN, sunt cele care conțin sau eliberează *aminosalicilați* (*acidul 5-aminosalicilic - 5-ASA*).

Medicamentul care eliberează 5-ASA în intestin sub acțiunea microflorei intestinale este *sulfasalazina*, aplicată în practica medicală în anul 1942. Este comercializat sub formă de comprimate, dozate la 500 mg. Sulfasalazina conține un agent antibacterian (sulfapiridină) și unul antiinflamator (5-ASA). Schema de tratament cu sulfasalazină este de 1g de 3-4 ori/zi pentru obținerea remisiunii și de 0,5-1 g/zi de 2 ori/zi – în tratamentul de menținere. Acțiunea terapeutică a sulfasalazinei se datorează, în principal, 5-ASA, dar efectele adverse - sulfapiridinei. Ele se clasifică în minore (cefalee, febră, erupții cutanate, grețuri, vomă, meteorism, diaree) și majore (anemie hemolitică, agranulocitoză, trombocitopenie etc.). Rata efectelor adverse crește odată cu doza, frecvența lor fiind mult mai mare la doza zilnică > de 4 g.

Remediile de *mesalazină* (*salofalk, samezil, pentasa*) reprezintă preparatul 5-ASA, ambalat în diferite substanțe, solubile numai la nivelul intestinului sau al colonului. Schema de tratament cu mesalazină este de 0,5-1 g de 3-4 ori/zi pentru obținerea remisiunii și de 0,5-1 g/zi de 2 ori/zi – în tratamentul de menținere. Pentru tratamentul CUN cu afectarea rectului și a colonului stâng au fost elaborate forme speciale de mesalazină în supozitoare și clisme (*salofalk, mesalazol*).

Terapia cortizonică este indicată în formele evolutive medii și severe. *Prednisolonul* se administrează per os în doză zilnică de 40-60 mg, timp de 2-4 săptămâni, după care doza se reduce treptat în medie cu 5 mg săptămânal, sub controlul indicilor clinici și de laborator. În formele severe și fulminante prednisolonul se administrează pe cale intravenoasă timp de 5-7 zile consecutiv (1g/zi de metilprednisolon), după care se trece la administrarea per os conform schemei de mai sus.

O nouă direcție în tratamentul cu steroizi al CUN este utilizarea corticosteroizilor cu acțiune locală, la care se referă *budesonidul* (*budenofalc*, *entocort*). Schema de tratament cu budesonid este de 3 mg de 3 ori/zi, circa 12 săptămâni, apoi de 2 mg × 3 ori/zi încă 6 săptămâni și de 1 mg × 3 ori/zi încă 6 săptămâni. Acțiunea budesonidului este identică cu cea a prednisolonului, însă efectele secundare sunt mult mai rare.

În formele refractare sau care manifestă intoleranță la corticoterapie sunt folosite *imunodepresoarele*: *azatioprina*, *ciclosporina*, *6-mercaptopurina*, *metotrexatul*. Ciclosporina A este mai eficientă în CUN, mai ales în forme fulminante, se administrează în medie câte 4 mg/kg masă corp i.v. Deoarece mecanismul de acțiune este mediat imunologic și este sistemic, administrarea locală a ciclosporinei este neeficace. Azatioprina se administrează în doză medie de 2-3 mg/kg de masă corporală per os. Efectul azatioprinei se manifestă peste 2-4 luni.

Pentru *menținerea remisiunii* bolii sunt preferați *aminosalicilații* (*mesalazina*).

Tratamentul simptomatic este adresat combaterii diareei, corectării anemiei și jugulării infecției. Farmacoterapia CUN depinde de severitatea și de evoluția CUN și este reflectată în tabelul 8.

Tabelul 8

TRATAMENT PATOGENETIC ÎN CUN

- **Activitate ușoară**
 - mesalazină 1,5-2 g/zi sau sulfasalazină 3-4 g/zi
(în cazul localizării distale a procesului patologic - administrarea preparatelor rectal în supozitoare sau clisme)
- **Activitate medie**
 - mesalazină 2-4 g/zi sau sulfasalazină 4 g/zi
 - prednisolon 40-60 mg cu scăderea treptată a dozei sau budesonid 9 mg/zi
- **Activitate severă**
 - prednisolon 60-100 mg, în caz de necesitate - i/v
 - mesalazină 4 g/zi sau sulfasalazină 4-6 g/zi
 - ciclosporină 4 mg/kg i/v
 - alimentație parenterală, substituirea electroliților, a albuminelor etc.
 - antibiotice în caz de necesitate

PROGNOSTIC. În evoluția CUN pot interveni remisiuni prelungite, de ani de zile, altele apar puseuri repetate la intervale scurte. S-a demonstrat că la bolnavii la care primul atac înregistrează o formă clinică ușoară și leziunile inflamatorii sunt localizate numai în colonul distal, prognosticul este mai favorabil, în timp ce la bolnavii cu leziuni inflamatorii extensive și cu primul atac sever, prognosticul este mai grav.

BOALA CROHN

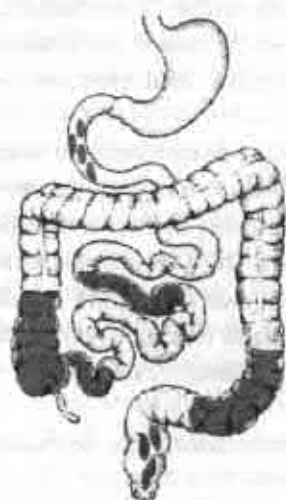


Fig. 6. Localizarea procesului în boala Crohn

Boala Crohn se definește ca inflamație cronică *transmurală și segmentară* a tubului digestiv, care poate interesa *orice segment* al acestuia: de la cavitatea bucală până la anus, localizându-se, cu predilecție, la nivelul ileonului terminal. Sinonimele bolii Crohn sunt: ileita terminală, enterocolita granulomatoasă, colita regională, enterita regională.

MORFOPATOLOGIE. Pentru BC, în comparație cu CUN, este caracteristică afectarea segmentară și transmurală.

Regiunea afectată poate fi localizată în orice segment al tubului gastrointestinal cu extindere variabilă, de la câțiva cm până la câțiva metri (*fig. 6*). Localizarea cea mai frecventă în BC este în intestinul subțire, afectat în 75-80% dintre cazuri, ileonul fiind afectat în 60% dintre cazuri. Afectarea intestinului subțire se însoțește de localizări în alte segmente ale tubului digestiv în 20% dintre cazuri.

Asocierea cea mai frecventă se face cu leziunile colonului. Afectarea izolată a intestinului subțire se atestă în 20%, a intestinului gros – în 20%, asociația cu afectarea regiunii anorectale – în 20% și leziunile în esofag, stomac - nu mai mult de 5% cazuri. Afectarea intestinală este discontinuă, segmentele inflamate fiind separate de segmentele cu aspect normal.

Macroscopic sunt caracteristice:

- exulcerații aftoide;
- ulcerații întinse și profunde, longitudinale, cu fisuri transversale, care delimitează insule de mucoasă intactă, realizând aspectul de „pietre de pavaj”;
- fistule;
- stenoze, segmentul afectat devine dur, congestiv și îngroșat.

Microscopic, BC este caracterizată prin inflamație transmurală, edem limfatic, infiltrație limfocitară și plasmocitară, ulcerații, fisuri, microabcese, formarea granulomului epitelioid. Granulomul Crohnian se aseamănă cu granulomul sarcoid și este alcătuit dintr-o aglomerare de celule histiocitare, cu sau fără celule gigante tip Langhans, înconjurat de o coroană subțire de limfocite, mai puțin reprezentativă decât în tuberculoză. Granuloamele se pot localiza în toate straturile intestinului, predominând în submucoasă și seroasă.

CLASIFICARE. Boala Crohn se clasifică după localizarea procesului patologic și după gradul de activitate. Pentru aprecierea gradului de severitate al acutizării pot fi aplicate criteriile din tabelul 9.

Tabelul 9

GRAD DE SEVERITATE AL ACUTIZĂRII

Criteria	Grad ușor	Grad mediu	Grad sever
Dureri	Periodice, postprandiale	Intensive	Distensie abdominală, diminuarea zgomotelor
Scaune diareice	<4/zi	>6/zi	>10/zi
Sânge în scaun	+/-	+	Continuu
Febră	<37,5°C	>37°C	>38°C
Puls	Normal	>90/min	>90/min
VSH	<30 mm/h	>30 mm/h	>30 mm/h
Complicații	-	+ (compensate)	+ (decompensate)

În practica mondială pentru aprecierea gradului activității procesului patologic se utilizează indexul activității (CDAI – Crohn diseases activity index) după W. Best (tab. 10). Pentru faza de remisiune a BC este caracteristic indexul sumar până la 150. Indexul sumar > 150 este specific pentru acutizarea bolii, > 450 – pentru acutizarea de grad sever.

Tabelul 10

Indexul activității în BC după W. Best
(Crohn diseases activity index, CDAI)

- Numărul defecațiilor cu scaun neformat pe săptămână x 2 =
- Intensitatea sindromului algic abdominal pe parcursul săptămânii x 5 =
 0 – sindrom algic abs.
 1 – intensitate minimă
 2 – intensitate moderată
 3 – intensitate pronunțată
- Starea subiectivă pe parcursul săptămânii x 7 =:
 0 – bună
 1 – satisfăcătoare
 2 – gravitate medie
 3 – gravă
 4 – extrem de gravă
- Greutatea corporală _____ kg
 Greutatea corporală standard _____ kg
 1 – $\frac{\text{greutatea corporală}}{\text{greutatea corporală standard}} \times 100 =$
- Defans muscular, formațiuni în abdomen la palparea abdomenului x 10 =
 0 – absent
 1 – este prezent
 2 – arbitrar
- Necesitatea tratamentului simptomatic al diareei x 30 =:
 0 – nu este necesar
 1 – este necesar
- Hematocrit. Diferența între valoarea de facto și valoarea normală x 6 =
 (N – bărbați – 47; femei – 42)
- Alte simptome ale BC:
 Artralgi, artrite, irită, uveită, eritem nodular, piodermie, stomatită aftoasă, fistulă, anală, abces pararectal, fistule și abcese intraabdominale, febră (> 37,5°C pe parcursul săptămânii) x 20 =

Indexul sumar al activității =

TABLOU CLINIC. BC este o afecțiune cronică, cu debut și evoluție lentă, progresivă. Simptomatologia clinică a BC este variabilă și este determinată de localizarea procesului, de extinderea lui, de stadiul și complicațiile survenite. Simptomele pot fi grupate în manifestări locale (intestinale – în caz de afectare a intestinului, digestive – în caz de afectare a stomacului etc.), generale și simptomele patologiei asociate (*tab. 11*).

Tabelul 11

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ ÎN BOALA CROHN

Simptome locale (intestinale)

- dureri abdominale, mai frecvent postprandiale, garguiment intestinal, meteorism
- dereglarea funcției intestinului (diaree)
- afectări anorectale (fistule, fisuri, abcese pararectale)

Simptome generale (extraintestinale)

- | | |
|----------------------------|--|
| • anemie | • simptome oculare (iridociclită, uveită, conjunctivită) |
| • febră | • simptome cutanate (eritem nodular etc.) |
| • astenie | • artrite reactive, artralгии și mialgii |
| • scădere ponderală | • stomatită aftoasă |
| • simptomele malabsorbției | |

Boli concomitente

- colangită primitivă sclerozantă
- spondilită anchilozantă (boala Behterev)

Examenul abdomenului pune în evidență o sensibilitate sau dureri la palpate și adesea o masă delimitată în cavitatea abdominală (conglomerat inflamator).

EVOLUȚIA BC este extrem de variabilă. În general, se înregistrează o tendință progresivă spre agravare și extindere a leziunilor. Progresarea poate fi continuă, prin episoade acute, intercalate de perioade de remisiune, care, pe măsura evoluției bolii, devin tot mai scurte și mai puțin complete. Sunt descrise și forme asimptomatice, descoperite prin examen radiologic minuțios, care sunt mai frecvente în localizarea ileală izolată decât în forma colonică a bolii. Există și ipoteza unor forme cu evoluție benignă.

BC se caracterizează nu numai prin evoluție progresivă, dar și prin complicații severe, ce se clasifică în locale (intestinale) și generale (extraintestinale). Pentru practica medicală este mai importantă informația privind complicațiile frecvente și complicațiile rar întâlnite (*tab. 12 și fig. 7*).

Tabelul 12

COMPLICAȚIILE BC

Frecvente	Rare
<ul style="list-style-type: none"> • Stenoze cu ileus intestinal ulterior (acut sau cronic) • Perforări "obturate", abcese în cavitatea abdominală • Fistule: viscero-viscerale, viscero-cutanate, viscero-vezicale, recto-vaginale • Sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoragii masive • Megacolon toxic • Malignizare • Afectări extraintestinale pronunțate <ul style="list-style-type: none"> ○ iridociclită, conjunctivită ○ eritem nodular, piodermie ○ stomatită aftoasă • Boli ale ficatului • Amiloidoză secundară



Fig. 7. Complicațiile frecvente ale BC (1 – inflamația segmentară a porțiunii terminale a ileonului cu îngustarea lumenului; 2 – formarea fistulei; 3 – stenoze; 4 – microperforare „obturată” cu abces paraapendicular)

DIAGNOSTIC. Pentru stabilirea diagnosticului, este necesară efectuarea examenului radiologic și endoscopic și confirmarea lui histopatologică.

Examenul radiologic. Clișeul panoramic abdominal este necesar în special în cazurile severe, în scopul de a exclude ileusul, perforația sau megacolonul toxic.

Irigografia cu contrast dublu. Pentru BC este proprie afectarea segmentară, în majoritatea cazurilor fără afectarea rectului. Leziunile radiologice precoce, detectate la examenul cu dublu contrast, în BC sunt ulcerările aftoide, care sunt înconjurate, de regulă, de mucoasă cu aspect normal (tab. 13). Pe măsură ce boala avansează, ulcerările cresc în dimensiuni, devin neregulate, stelate sau liniare,

profunde și interconectate, creând împreună cu mucoasa normală dintre ulcerații aspectul de „piatră de pavaj”. Inflamația transmurală și fibroza determină scurțarea, îngroșarea și rigiditatea peretelui segmentului intestinal, conducând la formarea stenozelor, de regulă lungi și strânse (fig. 8). La nivelul ileonului, acestea alternează cu zone dilatate, constituind „semnul sforii”. Se pot identifica traiecte fistuloase.

Tabelul 13

CRITERII RADIOLOGICE ÎN BC



Fig. 8. Examenul radiologic în BC (afectare segmentară, stenozare)

- Afectare segmentară a intestinului
- "Crușarea rectului"
- Rigiditatea pereților, îngroșarea pereților
- Ulcerații aftoide și ulcere fisurate în stadiile precoce
- Ulcerații neregulate, stelate sau liniare, profunde
- Relief în „pietre de pavaj”
- Îngustarea lumenului, stenozare
- Fistule interintestinale și externe
- Stricturi, ocluzie parțială

Examenul endoscopic este obligatoriu la nivelul diferitor segmente ale tubului digestiv pentru aprecierea extinderii afecțiunii și pentru confirmarea histologică a diagnosticului. Acesta se efectuează prin duodenoscopie până la nivelul unghiului Treitz și prin colonoscopie (se vizualizează colonul până la ileonul terminal). Semnele caracteristice BC sunt reflectate în tabelul 14.

Tabelul 14

CRITERII ENDOSCOPICE ALE BC

- Afectare segmentară a intestinului
- Desen vascular absent sau frust
- Afte și ulcerații pe mucoasa normală sau inflamată
- Ulcere longitudinale, fisurate
- Relief în "pietre de pavaj" (fig. 9)
- Defecte în peretele intestinal (fistule) (fig. 10)

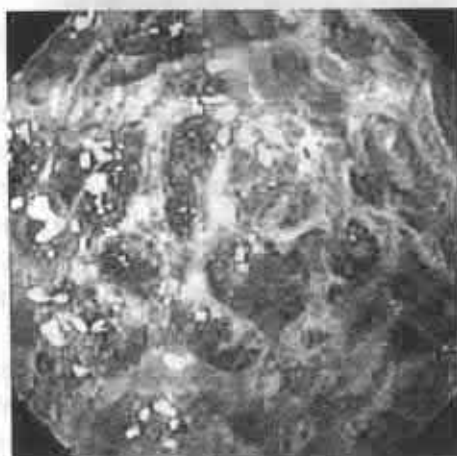


Fig. 9. Tabloul endoscopic în BC (relief în „pietre de pavaj”)

- Îngustarea lumenului, stenozare
- Mucus purulent în lumen

La biopsie se prelevează fragmente numeroase de mucoasă și submucoasă din zone diferite. Examenul histopatologic relevă în 50-70% dintre cazuri o inflamație transmurală granulomatoasă.

Explorările de laborator sunt necaracteristice și pun în evidență un *sindrom inflamator nespecific*, cu VSH accelerată, creșterea fibrinogenului și leucocitoză cu neutrofilie (tab. 15).



Fig. 10. Tabloul endoscopic în BC (defecte în peretele intestinal – fistule)

Tabelul 15

INDICI DE LABORATOR ÎN BC

- | | |
|-------------------------------------|------------------------------|
| • VSH ↑ | o gama-globuline ↑ |
| • leucocite ↑ | o alfa-2-globuline ↑ |
| • trombocite ↑ | • proteine ale "fazei acute" |
| • hemoglobină ↓ | o proteina C-reactivă |
| • proteină generală și fracțiile ei | o orozomucoid |
| o albumine ↓ | • fibrinogen ↑ |
| o globuline ↑ | • dezechilibru electrolic |

Pentru BC, ca și pentru CUN, sunt proprii *anticorpilor antineutrofilici citoplasmatici (ANCA)*.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Diagnosticul diferențial este laborios, deoarece trebuie să se ia în considerare toate cauzele apte să declanșeze episoade diareice dureroase și febrile.

În faza acută și, mai ales la primul episod, BC este confundată cu *apendicita acută*, la care durerea predomină în fosa iliacă dreaptă, diareea fiind mai puțin obișnuită, este mai evident defansul muscular și mai rapidă evoluția bolii.

Diagnosticul diferențial se face cu alte boli inflamatorii ale intestinului: colitele infecțioase, ischemice, medicamentoase etc. (vezi „Colita ulceroasă nespecifică”). În caz de BC cu afectarea intestinului subțire, este necesar diagnosticul diferențial cu enteropatia glutenică, boala Whipple, carenta dizaharidică etc. Rolul principal în diagnosticul diferențial îl joacă tabloul caracteristic morfologic și histologic (inflamație segmentară și transmurală cu granulome Crohniene).

TRATAMENTUL constă din măsuri generale, dietetice, din tratament patogenetic și simptomatic care sunt analogice celor pentru CUN.

Tratamentul patogenetic (tab. 16) include administrarea unor preparate orale de acid 5-aminosalicilic: mesalazină 3-4 g/zi sau sulfasalazină 4-6 g/zi, 4 ori/zi, cu scăderea treptată a dozei după obținerea remisiunii.

Prednisolonul se administrează oral sau parenteral în doză zilnică de 40-60 mg/zi, până la rezoluția manifestărilor clinice (1-4 săptămâni) cu reducerea treptată a dozei.

Noii agenți corticoterapici au eficiență similară corticosteroizilor clasici și bi-disponibilitate redusă, minimizând efectele adverse sistemice ale corticoterapiei. **Budesonid (Budenofalk)** este un agent corticoterapic a cărui toxicitate sistemică este limitată prin metabolizarea hepatică rapidă, la prima trecere. Se administrează în doză de 9 mg/zi.

Metronidazolul în doze de 10-20 mg/kg masă corp/zi reprezintă o alternativă terapeutică în cazul pacienților cu intoleranță la 5-ASA.

În cazurile mai grave, se recomandă combinarea medicamentelor: a preparatelor 5-ASA și a corticosteroizilor.

În formele grave, se administrează **azatioprină** 2,5 mg/kg masă corp/zi sau **metotrexat** 10-25 mg/săpt.

În forme severe, refractare la tratament și în caz de prezență a complicațiilor intestinale se administrează **infliximab** 5 mg/kg, 3 infuzii succesive la 0-2-6 săptămâni. Infliximabul este un imunomodulator și antiinflamator puternic și reprezintă anticorpi monoclonali anti-TNF.

Tabelul 16

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL BC

- **Preparate de primă intervenție**
 - mesalazină 3-4 g/zi sau sulfasalazină 4-6 g/zi
 - prednisolon 40-60 mg, cu scădere treptată a dozei
 - budesonid 9 mg, cu scădere treptată a dozei
 - metronidazol 10-20 mg/kg/zi
- **Preparate de intervenție secundă**
 - azatioprină 2-3 mg/kg/zi
 - metotrexat 25 mg/săpt.
- **În cazuri grave**
 - infliximab 5 mg/kg, 3 infuzii la 0-2-6 săptămâni
 - alimentație parenterală sau intraduodenală
 - substituirea electroliților, albuminelor etc.
 - în caz de necesitate - tratament antibacterian

Antibioticele cu spectru larg sunt utilizate pentru tratamentul complicațiilor supurative ale BC.

Pentru tratamentul de menținere sunt utilizate preparate de mesalazină și imunodepresante (azatioprina, metotrexatul).

Tratamentul chirurgical se indică în cazurile complicațiilor bolii (obstrucție intestinală, perforație, abces intraabdominal, fistule, stenoză).

PROGNOSTIC. Evoluția BC este cronică, recidivantă, cu risc înalt de complicații și de intervenții chirurgicale. Dintre pacienții cu BC în remisiune, aproximativ 30% prezintă recidive inflamatorii în decursul primului an și aproximativ 50% - la doi ani. În decursul a 10 ani de evoluție a BC, aproximativ 60% dintre pacienți necesită intervenție chirurgicală. Aproximativ 45% dintre pacienții operați necesită reintervenție chirurgicală în decurs de 5 ani.

În general, afecțiunea este de un prognostic grav, din cauza caracterului său invalidizant, care compromite viața socio-profesională și familială a bolnavului.

Bibliografie

1. Bai AP, Ouyang Q, *Probiotics and inflammatory bowel diseases (review)*/ Postgraduate Medical Journal 82 (968) 2006, 376-382.
2. Grigorescu M., *Tratat de Gastroenterologie*. Vol. 1. România, 2001: 101-122.
3. IBD 2007 – Achievements in Research and Clinical Practice, 2007, 251 p.
4. Inflammatory Bowel Disease – Diagnostic and Therapeutic Strategies / Falk Symposium 156, Istanbul, Mai 2007, 154 p.
5. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W., *American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology 2006 Mar;130(3):935-9. [PubMed](#)
6. Roth M., Bernhardt V., *Inflammatory Bowel Diseases*, Germany, 2004, 60 p.
7. Țurcan S., Dumbrava V., *Particularitățile epidemiologice și clinice ale colitei ulceroase nespecifice în Republica Moldova* // Congresul II de Medicină Internă cu participare Internațională, 24-26 octombrie 2007, Chișinău, p.51-55.
8. Țurcan S., Dumbrava V., *Evolution of epidemiological indices and clinical manifestation in ulcerative colitis in Moldova*. IBD 2007 – Achievements in Research and Clinical Practice. Istanbul, may 4-5, 2007, p. 11
9. Scholmerich J., *Early symptoms and differential diagnosis of inflammatory bowel diseases*// Germany; 2003, 20 p.
10. Therapy of Inflammatory Bowel Diseases / Literature Review, 2007; Germany, 260 p.
11. Шольмерих Й., *Актуальные вопросы лечения воспалительных заболеваний кишечника* / Терапия ВЗК и заболеваний печени: новейшие тенденции, 2006, Сидней, Австралия, 2006, с. 19-22.
12. Inflammatory Bowel Diseases. Falk Gastro Review. Abstract service, 2007.

BOLILE PANCREASULUI

PANCREATITA CRONICĂ

Pancreatita cronică (PC) prezintă o afecțiune inflamatorie a pancreasului de geneză diferită, cu evoluție cronică progresivă în faze, caracterizată prin schimbări morfologice ireversibile ale țesutului pancreatic exocrin și endocrin, cu diferit grad de dereglări ale funcțiilor pancreatice exocrină și endocrină, durere specifică și/sau semne de insuficiență pancreatică.

Patologia pancreasului ocupă unul dintre locurile primordiale printre maladiile tractului digestiv. Distribuția geografică a PC este neuniformă. Prevalența în Europa – 26,4 cazuri/an la 100 000 locuitori, incidența – 8,2 cazuri noi la 100 000 locuitori/an.

Boala este mai frecventă la bărbați decât la femei. La bărbați incidența maximă a PC este la 45 – 54 ani, după care are loc declinul, la femei frecvența rămâne în platou, fiind mai des diagnosticată în vârsta peste 35 ani. La bărbați predomină PC indusă de alcool, la femei – PC idiopatică, hiperlipidemică, clasaată recent de mulți savanți în forma biliar-dependentă. Frecvența PC ereditare nu depinde de sex. PC se întâlnește de 3 ori mai frecvent la rasa negroidă, decât la cea albă.

ETIOLOGIE. Pancreatita cronică este o patologie polietiolologică. Nu există PC monoetiolologică. Scopul medicului constă în relevarea factorului dominant, care a dus la evoluția bolii. Factorii de risc pentru dezvoltarea PC sunt bine elucidați în sistemul de clasificare a pancreatitelor cronice „TIGAR-O” (prezentat detaliat mai jos la expunerea clasificărilor pancreatitelor cronice).

PATOGENIE. Se propun mai multe teorii fiziopatologice.

Teoria „boala inițială la nivelul canalelor mici” (Sarles și Sobel, 1976) – modificările inițiale au loc la nivelul acinilor și al canalelor și constau în precipitarea proteinelor eozinofile, fenomen care precedă formarea calculilor. Au loc câteva secvențe patogenetice succesive.

Modificarea biochimică a sucului pancreatic: hipersecreție acinoasă de proteine, creșterea viscozității sucului pancreatic, scăderea volumului secreției, a concentrației bicarbonatului și a citratului, a litostatinei și a inhibitorilor de tripsină și micșorarea pH-ului, sporirea concentrației de calciu, lactoferină. Pentru păstrarea calciului în stare solubilă sunt necesari unii stabilizatori. *Litostatina* este unul dintre cei mai importanți stabilizatori ai calciului, reprezintă un grup eterogen de glicoproteine cu greutatea moleculară 16-19000 daltoni. Ea se depistează în granulele zimogene ale celulelor acinoase. În procesul secreției, litostatina se hidrolizează de către tripsină și catepsină în două componente: litostatina H₁ (PSP-S₂A₃) și litostatina H₂ (PSP-S₁). Rolul principal al litostatinei H₁ este inhibarea nucleației, agregăției și a formării cristalelor de săruri de calciu. Litostatina H₂

polimerizează, formând fibre, ce reprezintă matricea precipitatelor proteice. Recent a fost descris rolul altei proteine glicozate GP_2 , cu implicare posibilă în formarea precipitatelor proteice.

Formarea precipitatelor proteice. "Dopurile" proteice sunt alcătuite din listatină, alte proteine, carbonați de calciu, celule pancreatice descumate.

Formarea calculilor. Calculii sunt alcătuiți din săruri de carbonat de calciu, fosfați de calciu (cantități reduse), proteina celulelor pancreatice, alte proteine și polizaharide.

Teoria leziunii primare acinoase. Ipoteza metaboliților toxici. Alcoolul și metaboliții săi interferează cu transportul și secreția proteinelor pancreatice, producând modificări ale fracțiunilor proteice și determinând fenomenul de co-localizare a enzimelor digestive și a celor lizozomice, cu activarea intrapancreatică a zimogenilor. Ulterior se produc unele fenomene menționate în „teoria căilor mici” cu formare de precipitate și calculi. **Stresul oxidativ.** Xenobioticele implicate în PC pot fi de origine endogenă: din respirația mitocondrială, reacții de peroxidare lipidică; sau de origine exogenă: alcool, fum de țigară, produse petrochimice. Ca urmare a expunerii la radicali liberi, pot apărea modificări ce favorizează precipitarea proteică și formarea de calculi.

Interacțiunile neuroimune. Este dovedit rolul principal al dereglărilor citotoxicității celulare în lezarea mediată imun a pancreasului. Cercetări recente au depistat scăderea subpopulațiilor limfocitelor $CD8^+$ (T-citotoxice) și $CD56^+$ (NK-celule) cu creșterea raportului $CD4/CD8$, ceea ce este propriu, în general, inflamației cronice. S-a observat intervenția unor citokine EGF (epidermal growth factor), TGF (transforming growth factor) alfa și beta, FGF5 (fibroblast growth). Subpopulația dată de macrofage tisulare rezidente sintetizează și secretă TGF- α și TGF- β_1 (factori transformanți de creștere) și, de asemeni, PDGF, care, la rândul său, stimulează sinteza colagenului și a fibronectinei de către miofibroblaști.

Ipoteza necroză-fibroză (Kloppel și Mallet, 1991) presupune filiația dintre pancreatita acută și cea cronică. Se susține că episoadele severe de pancreatită acută, care se asociază cu necroză acinară, periacinară și ductală, ce determină apariția fibrozei periductale, urmate de obstrucția canaleor interlobulare, pot conduce la formarea PC.

MORFOPATOLOGIE. PC se caracterizează prin trei trăsături majore: inflamație, atrofie glandulară și formare de țesut fibros. Substratul principal de leziune este cauzat de un proces inflamator cronic sclerosant, care duce la pierderea parenchimului funcțional și la distorsionarea structurii normale a glandei.

CLASIFICAREA PANCREATITEI CRONICE

Tabelul 1

FORMELE CLINICO-MORFOLOGICE ALE PC

(Recomandările Societății pancreatologice din Japonia, 2001, 2004)

	PC probabilă:	PC definită
Caracteristica	Anamneza tipică și prezența unuia sau mai multor din semnele enumerate mai jos:	Anamneza tipică și etiologia tipică, suplimentar, prezența unuia sau mai multor din semnele enumerate mai jos:
S E M N E L E	Modificări canalare moderate	Calcificare pancreatică
	Pseudochisturi recidivante sau persistente	Modificări canalare moderate sau pronunțate
	Test secretinic modificat	Insuficiență exocrină pronunțată, manifestată prin steatoree, (>7g/24h), care s-a corectat sau s-a redus la administrarea terapiei enzimatice de substituție
	Insuficiență endocrină (modificări ale testului de toleranță la glucoză)	Semne histologice tipice de PC la cercetarea histologică a biopsatelor pancreatice adecvat obținute

Sistemul clasificării factorilor de risc pentru PC, numit „TIGAR-O” (2001), de la inițialele cauzelor bolii, prezintă o clasificare, bazată pe noi concepții în diagnostic și progrese recente în genetică, asigurând noi posibilități pentru identificarea precoce și exactă a factorilor de risc, ce duc la PC (tab. 2).

Tabelul 2

SISTEMUL DE CLASIFICARE A PANCREATITEI CRONICE TIGAR-O

Toxico-metabolică

- Alcoolică
- Fumatul de tutun
- Hipercalcemie
- Hiperlipidemie

- Insuficiență renală cronică
- Medicația (abuz de fenacetină)
- Toxine (compuși organici)

Idiopatică

- Debut precoce

Autoimună

- PC autoimună izolată
- PC asociată patologiei autoimune

Pancreatita acută recurentă și severă

- Postnecrotică (pancreatita acută severă)
- Pancreatita acută recurentă
- Boli vasculare ischemice
- Afectare prin radiație

Obstructivă

- Pancreas divisum

- Debut tardiv
- Tropicală (calcificare tropicală și diabet pancreatic fibrocalculos)
- Alte
- Patologie a sfincterului Oddi
- Obstrucție canalară (de exemplu, tumoare)
- Chisturi periampulare la nivel duodenal
- Cicatrice pancreatice ductale post-traumatice

Genetică

- Autozomal-dominant
- Autozomal-recesiv

Pentru practica medicală mai utilă este clasificarea PC după Ia. Timmerman, 2002.

CLASIFICAREA DE LUCRU A PANCREATITEI CRONICE

(Timmerman Ia., 2002, cu unele modificări)

Forme etiopatogenice

- *Primară*: alcoolică, în kwashiorkor, ereditară, medicamentoasă; ischemică, idiopatică
- *Secundară*: patologiei biliare, patologiei duodenale, hepatitelor cronice active și cirozelor hepatice, invaziilor parazitare, hiperparatiroidismului (adenom și cancer al glandelor paratiroidiene), mucoviscidozei, hemocromatozei, parotiditei epidemice, bolii Crohn și colitei ulcerose nespecifice, maladiilor alergice, sindromului de malabsorbție

Forme clinice

- Cu durere (recidivantă sau continuă): puseu acut – faza de acutizare, faza de remisiune (incompletă, completă)
- Pseudotumorală: cu coleastă subhepatică; cu ocluzie duodenală secundară
- Fără durere (cu insuficiență exocrină și/sau endocrină a pancreasului)
- Latentă

Forme morfologice: calcificantă, obstructivă, infiltrativ-fibroasă (inflamatorie), indurativă (fibrozo-sclerotică)

Particularități funcționale

- Cu dereglarea funcției exocrine: tip hipersecretor; tip hiposecretor, tip obstructiv; tip ductular
- Cu dereglarea funcției endocrine: hiperinsulinism; diabet zaharat

TABLOU CLINIC. În pofida diversității manifestărilor clinice ale pancreatitei cronice, putem evidenția convențional câteva sindroame clinice.

Sindromul algic abdominal. Proveniența sindromului algic abdominal este determinată de următoarele cauze:

- obstrucția ductală, ce duce la dificultatea scurgerii sucului pancreatic, urmată de micșorarea concentrației intraduodenale a tripsinei, cu creșterea presiunii intraductale – *sindrom algic ductogen*;

- schimbări inflamatorii și fibrozante în zonele plexurilor și ale terminațiilor nervoase din pancreas și din țesutul celular retroperitoneal cu creșterea activității tahichininei și a neuropeptidazei P – ipoteza intervenției de neurotransmițători – *sindrom algic neurogen*;
- ischemia pancreasului cauzată de afectări ocluzionale ale trunchiului celiac și ale arterei menzenterice superioare, de alte cauze ce provoacă ischemia glandei, care pot anticipa sau însoți pancreatita cronică – *sindromul algic angiogen*;
- geneză mixtă (cea mai frecventă).

Sindromul algic ductogen în pancreatita cronică depinde de locul și de cauza apariției obstrucției (dificultății refluxului). Obstrucția se localizează mai frecvent la nivelul secțiunii ampulare. Poate apărea la spasmul indus al sfincterului Oddi (mai ales, la consumul alimentelor succulente), la obliterarea cicatriceală sau de altă geneză a părții distale a ductului pancreatic principal. Accesul algic ductogen în pancreatita cronică este, de obicei, relativ de scurtă durată, se repetă frecvent, dar uneori poate să survină la începutul meselor și să se intensifice brusc spre sfârșitul lor – accese de colică pancreatică în recidive, în același timp poate să se manifeste prin durere permanentă, istovitoare, localizată în partea superioară a abdomenului.

Sindromul algic abdominal neurogen se manifestă prin durere permanentă, chinuitoare, mai ales, în timpul nopții. *Durerea de geneză ischemică* în PC se localizează în jumătatea superioară a abdomenului, uneori mai jos; apare imediat după ingerarea celor mai inofensive alimente și chiar a apei, iradiază în regiunea lombară, umărul stâng, în omoplatul stâng. Factorii ce cauzează sindromul algic abdominal pot fi multipli.

Sediul durerii în pancreatita cronică: mai frecvent în epigastriu, dar poate fi localizată și în hipocondrul stâng, drept sau în regiunea subombilicală. *Iradiere: în spate*, coloana vertebrală (dorsal); se răspândește în hipocondrul stâng și în unghiul costo-vertebral stâng sub formă de semicentură și de centură, care se extinde în hipocondrii stâng și drept și în regiunea lombară bilateral; mai rar, în regiunea inimii, în clavicula stângă. *Intensitatea durerii* este mare, dar nu dramatică și contrastează cu lipsa modificărilor obiective abdominale, nu se calmează la ingerarea alimentelor, a antiacidelor și după proceduri calde, dar, dimpotrivă – se intensifică; impune, uneori, adoptarea de poziții antalgice. *Caracterul durerii*: continuu apăsător, de arsură profundă, săcăitor, cu intensificare episodică, provocată de încălcări ale dietei, de consumul alcoolului, de accesul biliar și de alți factori. Dimineața durerea poate lipsi, apare după prânz și se accentuează spre seară, se întetește în poziție culcat pe spate, dar se micșorează în poziție genu-cubitală și șezând cu înclinație înainte. *Durata*: poate să apară sub formă de atacuri recurente, des provocate de alcool, ce durează peste 24 ore; poate fi persistentă sau intermitentă, cu lungi perioade nedureroase. Sindromul algic poate să lipsească chiar de la începutul bolii; absența sa nu exclude boala. În general, durerea se diminuează sau dispare paralel cu instalarea insuficienței exocrine pancreatice și cu scăderea debitului secretor.

În afară de sindromul algic, care poate să se manifeste și în perioada precoce a bolii, toate celelalte sindroame, de obicei, apar în etapele mai avansate ale bolii.

Sindromul insuficienței exocrine a pancreasului se manifestă în stadiul II al bolii odată cu progresarea pancreatitei cronice și duce la dereglarea digestiei și a absorbției în intestinul subțire: *sindroamele maldigestiei și malabsorbției*.

Sindromul de malabsorbție apare numai după o reducere cu mai mult de 90% a secreției de enzime pancreatice; se produce prin tulburări de digestie și se manifestă prin: pierdere ponderală, uscăciune și dereglări ale elasticității tegumentelor, hipovitaminoze (în particular, pentru vitaminele liposolubile A, D, E, K). Este caracteristică și malabsorbția vitaminei B₁₂ (din complexul B₁₂-proteina R prin deficit al activității proteazice pancreatice), se atestă deshidratare, dereglări electrolitice (micșorarea conținutului de sodiu, potasiu, clor, calciu în sânge), anemie. În analizele coprologice predomină steatoreea de tip pancreatic (preponderent din conținutul lipidelor neutre), dar poate fi prezentă creatoreea (fibre musculare nestriate) și amiloreea (amidon extracelular, celuloză).

Scăderea ponderală este cauzată de restricții în hrană, micșorarea apetitului, dar cea mai importantă cauză este insuficiența funcției exocrine a pancreasului cu dereglarea digestiei și a absorbției intestinale. Scăderea ponderală este însoțită de simptome generale: astenie, adinamic, dereglarea somnului.

Sindromul dispeptic se manifestă prin disconfort abdominal, micșorarea sau lipsa apetitului, repulsie față de alimentele grase, eructații cu aer și alimente întrebunțate, pirozis (rareori), hipersalivare, grețuri, asociate sindromului algic, vomă, care nu aduce ușurare, meteorism, dereglarea scaunului (predomină diareea pancreatică sau alterează diareea cu constipația). Scaunul pancreatic tipic este polifecalic, de consistență păstoasă, semiformat, cu aspect de terci, de culoare galbenă-surie, strălucitor, cu miros ranced, reacție alcalină.

Sindromul alergic este prezent în 30 – 35% cazuri, se manifestă prin alergii alimentare, medicamentoasă.

Sindromul endocrin are o evoluție stadială: scăderea rezervelor de insulină, reducerea toleranței la glucoză și diabetul zaharat manifest. Dereglarea toleranței la glucide precedă steatoreea și creatoreea. Diabetul zaharat manifest apare, de obicei, târziu, când sunt distruse 9 – 10% din masa activă a pancreasului. Clinic se poate manifesta prin labilitate glicemică, mai frecvente episoade hipoglicemice cu incidență minimă de cetoacidoză (din cauza distrugerii concomitente a β-celulelor, producătoare de insulină și a α-celulelor, producătoare de glucagon, care este substanța ce provoacă cetoacidoza și, probabil, datorită reducerii prin malnutriție a rezervelor de lipide și proteine).

Tulburările homeostazei glicemice în pancreatita cronică se pot atesta în ipostaze diferite. Diabetul zaharat se poate instala în evoluția recurentă a PC, tranzitor în timpul unui atac acut sau în trepte succesive; poate să apară după o evoluție de 10 – 20 ani a PC sau ca primă manifestare clinică a bolii, dar poate fi diagnosticat și cu ocazia unei complicații a PC.

Examenul obiectiv este sărac, evidențiază în stadiile avansate deficitul ponderal, semnele carenței vitaminice, spasmofilie; rareori se observă edeme hipoproteinemice și manifestări asociate complicațiilor. În cazul evoluției progresive a pancreatitei cronice, în stadiile avansate, la inspecție se determină tegumente uscate, care pierd elasticitatea, capătă nuanță murdar-surie, cu pigmentație pe față, pe mâini, pe partea stângă laterală a abdomenului (simptomul Culen) sau în jurul ombilicului (simptomul Turner). Pigmentația este manifestă în perioada puseului acut al pancreatitei cronice, dar se menține timp îndelungat și în perioada de remisiune incompletă. Pigmentația poate să dispară complet la o remisiune îndelungată și din nou să apară în puseul acut, ceea ce denotă originea ei pancreatică. Limba este uscată, saburală, papilele linguale sunt atrofiatate, se atestă fisuri și exulcerații la unghiurile orificiului bucal, stomatită aftoasă, miros neplăcut din gură. Abdomenul este mărit puțin din contul meteorismului. La pacienții cu PC putem detecta simptomul "picăturilor de rubin" (descriș de Tujilin în a. 1972) – elemente de culoare intens roșie de dimensiuni mici (punctiforme), diametrul 1 – 3 mm, clar delimitate, puțin proeminente la suprafața tegumentelor, cu localizare în regiunea abdomenului, pieptului, mai rar, pe spate; dar ele nu sunt specifice pentru PC. Mai putem determina și atrofia țesutului adipos subcutanat în regiunea proiecției pancreasului – simptomul Grott.

Palparea abdomenului. Sunt caracteristice pentru pancreatita cronică punctele și zonele dureroase, depistate la palpare (fig. 1).

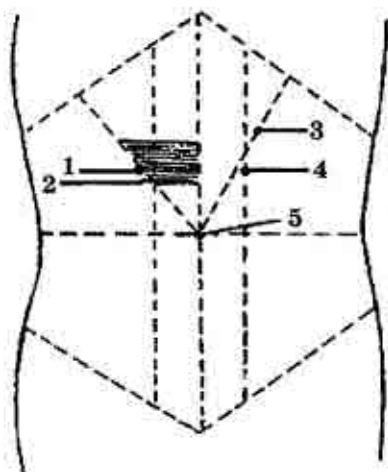


Fig. 1. Proiecția punctelor dureroase pe peretele abdominal anterior (după Belousov I. V., 2000)

1 – punctul Desjardins;
2 – zona coledoco-pancreatică Chauffard; 3 – punctul Mayo-Robson; 4 – punctul Cacia;
5 – ombilicul.

Punctul Desjardins este situat pe linia care unește ombilicul cu fosa axilară dreaptă, la 6 cm mai sus de ombilic. *Zona coledoco-pancreatică Chauffard* se află în pătratul drept superior al abdomenului între linia verticală, care trece prin ombilic și bisectoarea unghiului, format din liniile verticală și orizontală, care trec prin ombilic. *Punctul Mayo-Robson* este localizat la hotarul treimii externe și medii a segmentului care unește ombilicul și mijlocul arcului costal stâng. *Zona Gubergrit-Skuliski* este simetrică cu zona Chauffard, fiind situată analogic pe stânga de la linia mediană. *Punctul Gubergrit*, simetric punctului Desjardins, e plasat analogic pe stânga. *Punctul Cacia* se află în zona cu hiperestezie cutanată din hipocondrul stâng corespunzător inervației segmentului toracic VIII. Regiunea *unghiului costo-vertebral stâng* reprezintă zona dureroasă Mayo-Robson. Importanță diagnostică are și apariția zonelor de hiperestezie și hiperalgezie tegumentară a lui *Zaharin-Ghed*, localizate pe

peretele abdominal în regiunea segmentelor toracice VIII-X. Pancreasul sănătos nu se palpează. Pancreasul mărit, calcificat, cu schimbări fibroase se palpează în 50% cazuri, preponderent la oamenii hipoponderali, sub formă de cordon neflexibil, situat orizontal, cu lăţimea 2 - 3 cm.

COMPLICAȚIILE PANCREATITEI CRONICE

Complicații timpurii: icter mecanic; hipertensiune portală (forma subhepatică – tromboză și/sau compresiune a venei porte sau a venei lienale); hemoragii prin dilatare varicoasă de geneză nonhepatică a venelor esofagiene și gastrice; hemoragii intestinale; hematom subcapsular și ruptură a splinei; ruperea chistului pancreatic etc.; obturarea sistemului de drenaj pancreatic cu formarea chisturilor retențioase și pseudochisturilor; ruperea chisturilor retențioase și formarea pseudochisturilor; formare de fistule, de pseudoanevrisme ale arterelor adiacente pancreasului.

Complicații tardive: stenoză duodenală; fenomene de compresiune și stenoză a altor organe: coledoc, stomac (antrum, pilor), colon etc.; serozite enzimatice (pleurezie, pericardită); necroze osoase aseptice; osteomalacie; encefalopatie; complicații infecțioase: infiltrate inflamatorii, colangită septică și alte stări septice, parapancreatită, pleurită reactivă și pneumonită, paranefrită; anemie.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorări generale nespecifice. La majoritatea bolnavilor de pancreatită cronică modificările în hemoleucogramă lipsesc. În funcție de intensitatea inflamației, aproximativ la a patra parte dintre pacienți se depistează leucocitoză și creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor. Leucocitoza mai mare de $11 \times 10^9/l$, cu neutrofilie și viteza de sedimentare a hematiilor mai mare de 30 mm pe oră sunt caracteristice pentru puseul acut al pancreatitei cronice cu evoluție gravă. Pentru aprecierea intensității inflamației în puseul acut al pancreatitei cronice se mai studiază: nivelul proteinelor de fază acută, acizii sialici, seromucozii, raportul albumine/ α_2 globuline, proteinograma, fibrinogenul seric. În cadrul colestatiei, asociate inflamației și edemului pancreasului în puseul acut al pancreatitei cronice, se depistează valori crescute ale fosfatazei alcaline și ale bilirubinei serice din contul fracției conjugate. În pancreatita cronică sunt crescute valorile peroxidării lipidice și este micșorată activitatea sistemului antioxidant. Se depistează modificări nespecifice în statutul imunologic.

Evaluarea funcției exocrine a pancreasului:

A. Teste neinvazive

1. Teste de explorare funcțională indirectă:

Determinarea activității enzimelor pancreatice în serul sangvin a jeun

Micșorarea conținutului enzimelor în serul sangvin este un indice al secreției lor insuficiente de către celulele acinare. Există un paralelism între cantitatea de parenchim secretor și cea de enzime eliberate în curentul circulator. În puseul acut sau în prezența pseudochisturilor se determină valori crescute ale enzimelor serice pancreatice. Se cercetează, de obicei, conținutul seric al *alfa-amilazei*, *lipazei pancreatice*, *elastazei*, *fosfolipazei A₂*, a *tripsinei* și inhibitorului ei, α_1 -

antitripsină. Conținutul *α -amilazei* în sânge crește deja la 2 ore de la debutul puseului acut al PC, maximum – la 24 h, se menține la nivel înalt timp de 2 – 3 zile și la a patra zi, de obicei, se normalizează. Nivelul *lipazei pancreatice* atinge valori maxime la a 2 – 4-a zi de la debutul puseului acut al pancreatitei cronice și se menține la nivel înalt până la 10 – 12 zile. *Lipazemia* indică gravitatea proceselor distructive în pancreatită cu necroză a celulelor pancreatice. Pancreasul este unica sursă a *tripsinei*, de aceea determinarea conținutului ei este destul de importantă pentru detectarea afectării pancreasului. Activitatea *elastazei* în serul sangvin crește în puseurile acute ale pancreatitei cronice și se menține la nivel majorat mai mult timp decât amilaza. Mai des se determină nivelul *elastazei-1* – enzimă pancreatică specifică. Determinarea concentrației serice a enzimelor pancreatice în PC are o înaltă specificitate, dar o sensibilitate scăzută. Relevarea unui rezultat pozitiv are valoare diagnostică, dar prezența unui rezultat negativ nu exclude boala. Cercetarea sincronă a enzimelor în ser și în conținutul duodenal poate să reflecte fidel rezerva funcțională a pancreasului exocrin.

Determinarea activității fermenților pancreatici în serul sangvin înainte și după testele de stimulare a pancreasului este mult mai informativă decât doar cercetarea lor în condiții bazale. Există diferite metode de stimulare a funcției exocrine a pancreasului: stimulatorii hormonal (secretină și pancreozimină); ceruleină și bombezină; de asemeni, testele cu eufilină și glucoză cu administrare per os (Lupașco I., 1998) sau intravenos (Dumbrava V.-T., Tofan L., Lupașco I., 1998), inventate și implementate în practică la baza catedrei de Medicină Internă nr. 4 a USMF „Nicolae Testemițanu”. Aceste teste de stimulare la oamenii sănătoși nu provoacă creșterea evidentă a concentrației enzimelor pancreatice în sânge și la 1,5 – 2 ore de la stimulare nivelul enzimelor revine la cel inițial. În PC, atunci când se mai mențin acinele funcționale, conținutul enzimelor pancreatice în sânge poate crește din cauza permeabilității crescute a țesutului acinos inflamă și a obstacolelor refluxului sucului pancreatic: fenomenul “devierii enzimelor pancreatice” în sânge.

Apresiasi conținutului enzimelor pancreatice în urină și fecale

Hiperamilazuria în puseul acut al PC apare doar la 6 ore după debutul hiperamilazemiei și se menține 2 – 4 zile.

Dozarea *elastazei-1 specifice pancreatice* în fecale cu folosirea anticorpilor monoclonali este unul dintre cei mai sensibili indicatori ai insuficienței exocrine a pancreasului. Nivelul normal: 200 – 500 μ g/g fecale, în insuficiența pancreatică: < 200 μ g/g. Activitatea elastazei-1 în fecale corelează strâns cu activitatea enzimelor duodenale. Această enzimă își menține activitatea la tranzitul prin intestin, administrarea preparatelor de enzime pancreatice influențează puțin activitatea ei. Se depistează micșorarea activității ei mai jos de 100 unități pe gram la 75% bolnavi cu PC, iar în formele grave – la 100%.

Dozarea activității *chimotripsinei* în fecale are un dezavantaj: la bolnavii care nu au întrerupt administrarea fermenților pancreatici se înregistrează rezultate fals negative, de aceea este necesară suspendarea terapiei cu enzime pancreatice cu 4 zile până la cercetare.

Studierea acțiunii secreției pancreatice la procesele de digestie**Explorarea digestiei lipidice**

Examenul coprologic reprezintă principalul test de orientare în diagnosticul *steatoreei*. El este capabil să diferențieze *maldigestia* (prezența de grăsimi neutre, care se colorează cu Sudan III) de *malabsorbție* (prezența de acizi grași).

Teste cantitative de dozare a steatoreei. Se indică o dietă cu aport alimentar de 100 grame lipide zilnic, timp de 3 zile. Se colectează masele fecale timp de 72 ore. Conținutul grăsimilor se apreciază în grame la 100 g mase fecale în 24 h. Valori normale: < 5g/24 h.

Explorarea digestiei proteice include *examenul coprologic*: evidențierea fibrelor musculare netede, mai mult de 10 în câmpul de vedere – *creatoreea* și determinarea azotului fecal.

Explorarea digestiei hidraților de carbon. Prin *examenul coprologic* se recurge la colorația după Lugol (pentru amidon și dextrine), determinarea pH-ului, determinarea substanțelor reducătoare. *Amiloreea* nu este un semn specific al insuficienței exocrine pancreatice, dar se determină deseori paralel cu *steatoreea* și *creatoreea*.

Teste orale (testul cu bentiromină NBT-PABA; testul N-pancreolauril; testul Schilling cu marcaj dublu) se bazează pe administrarea per os a substanțelor, care se hidrolizează specific de enzimele pancreatice cu eliberarea unui anumit marker. După absorbția în intestin, acești markeri se conjugă în ficat, pătrund în circulație și se excretă cu urina. În sânge și în urină se efectuează aprecierea lor cantitativă.

B. Teste invazive**Teste de explorare funcțională indirectă:**

Testul Lundh se bazează pe stimularea indirectă a funcției pancreatice cu un prânz-test. Metoda efectuării testului constă în administrarea per os a 300 ml hrană lichidă care conține 5% proteine, 6% lipide și 15% glucide. Timp de 2 ore, la interval de 30 minute, se efectuează aspirația fracționată a conținutului duodenal și se apreciază activitatea enzimelor în probele obținute.

Testele de perfuzie duodenală cu soluții de acid clorhidric (0,5% – 30 ml), aminoacizi etc. în prezent au doar valoare istorică.

Teste de explorare funcțională directă

Evaluarea capacității secretorii a pancreasului prin explorare funcțională directă se efectuează prin folosirea testelor invazive de intubare în dinamica stimulării și include: cercetarea conținutului duodenal bazal și după stimulare cu determinarea conținutului de bicarbonați, de enzime pancreatice și a volumului secretor; cercetarea sucului pancreatic pur.

Testul secretină-pancreozimină prezintă „standardul de aur” în diagnosticul insuficienței exocrine pancreatice, permite evaluarea tipului secreției pancreatice și a stadiului insuficienței exocrine pancreatice (tab.3).

Cercetarea funcției endocrine a pancreasului

Pentru aprecierea dereglărilor funcției endocrine a pancreasului în PC a jeun și după suprasolicitarea funcțională cu glucoză se determină nivelul glicemiei și prezența glucozei în urină, conținutul hormonilor pancreatici.

Testul standard de toleranță la glucoză. După detreminarea nivelului glicemiei a jeun se administrează în o priză 75 g glucoză (per os). Toleranța la glucoză este menținută dacă nivelul glicemiei după 2 ore este în limitele 8 – 11 mmol/l și este dereglată la un nivel al glicemiei peste 11 mmol/l.

Tabelul 3

TIPURI PATOLOGICE DE SECREȚIE PANCREATICĂ

Tipul	Datele cercetării aspiratului duodenal
Hiposecretor	Scăderea secreției de enzime, bicarbonați la volumul secretor normal
Hipersecretor	Volumul secretor și debitul de bicarbonați normal, crește nivelul enzimelor
Obturațional: *bloc inferior *bloc superior	*Scăderea volumului secretor în condițiile concentrației normale de bicarbonați și enzime, ceea ce duce la scăderea debitului lor *Scăderea volumului secretor în condițiile concentrației normale de bicarbonați, dar cu sporirea concentrației enzimaticice
Ductular	Scăderea volumului secretor, nivelul enzimatic în limitele normei, creșterea bruscă a bicarbonaților

Stabilirea conținutului insulinei, peptidei C, glucagonului, somatostatinei. Diabetul, de obicei, corelează cu semnele insuficienței exocrine pancreatice. În baza reacției insulinei și a peptidei C la stimularea cu glucoză, putem prezice diabetul. Concentrația glucagonului și a somatostatinei în serul sangvin se micșorează veridic la evoluția gravă a PC.

Metode instrumentale de diagnostic al PC

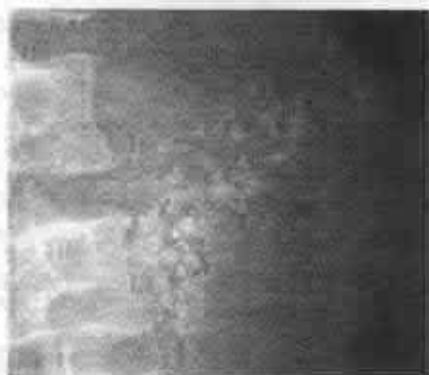


Fig. 2. Examenul radiologic în pancreatita cronică calcificantă

Examenul radiologic. În radiografia abdominală pe gol simptomul tipic al PC este detectarea calcificărilor pancreatice intra-ductale sau, mai rar, a celor intraparenchimotoase (fig. 2).

Ultrasonografia transabdominală a pancreasului. PC este relevată de: semnale ecografice de intensitate mică la prezența edemului parenchimului; creștere a ecogenității glandei datorită fibrozei; modificări ale dimensiunilor pancreasului; apariția contururilor neregulate; diverse deformări ale canalelor pancreatice, dilatări de Wirsung

>3 mm; chisturi cu diametru >1 cm; calcificări; neomogenitatea parenchimului. USG determină schimbări certe în pancreas la 60 – 70% bolnavi cu PC, de aceea, metoda nu este folosită pentru excluderea bolii.

Ultrasonografia endoscopică. Metoda este capabilă să detecteze schimbările precoce în parenchimul și canalele pancreatice comparativ cu parenchimul normal, să detecteze schimbările importante în pancreas, cu stabilirea schimbărilor morfologice nediagnosticsate prin alte metode.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă permite evidențierea sistemului canalar, locul preferențial al leziunilor în PC calcifiantă (tab. 4).

Tomografia computerizată poate evidenția semnele certe sau probabile ale PC (tab. 4), poate detecta leziunile asociate, chisturile, tumorile.

Rezonanța magnetică nucleară a pancreasului detectează modificări de volum, formă, contur, structură, oferă informații despre modificările parenchima-toase din stadiile avansate, dar nu evidențiază direct calculii.

Examenul histopatologic poate reprezenta un criteriu diagnostic principal, dar obținerea fragmentelor tisulare este dificilă și riscantă.

Angiografia selectivă a pancreasului. La prezența PC se detectează: schimbarea dimensiunilor și a configurației organului; loturi de hipervascularizare; semne ale dereglării refluxului sangvin în vena lienală, comprimată de pancreasul mărit cu dezvoltarea hipertensiunii portale subhepatice.

Duodenografia în condițiile hipotoniei artificiale a duodenului se realizează pentru determinarea măririi dimensiunilor capului pancreatic, a schimbărilor papilei duodenale mari. Se depistează simptomul Frostberg – deformarea conturului intern al părții descendente a duodenului în formă de reflectare în oglindă a cifrei 3; conturul dublu al peretelui intern (simptomul “culiselor”) și conturul festonat al părții interne a duodenului.

Fibroesofagogastroduodenoscopia. La bolnavii cu PC se poate determina: limfoangiectazia vaselor limfatice mici din mucoasa duodenală, proeminența peretelui posterior al corpului stomacului – simptom al “pragului” pancreatic, care denotă mărirea dimensiunilor pancreasului; semne ale papilitei (un mesager frecvent al PC).

FORME CLINICE. *Pancreatita ereditară* se întâlnește în familiile cu antecedente heredocolaterale de PC. Clinic, se manifestă prin puseuri repetate de pancreatită și de steatoree. Calculii pancreatici sunt foarte frecvent întâlniți.

Pancreatitele cronice nealcoolice cu distrucția ducturilor prezintă 10 – 30% din totalul PC. Pot fi cauzate de disfuncția sfincterului Oddi (definită ca o creștere a presiunii sfincteriene de peste 40 mm Hg). Distribuția pe sexe – aproximativ egală. Tipul juvenil apare în medie la 19 ani, evoluează cu durere ce descrește în timp și progresează lent spre apariția calcificărilor și a insuficienței exocrine pancreatice. Tipul senil apare în medie la 56 ani, durerea lipsind în 54% cazuri. Diabetul survine târziu, după instalarea insuficienței exocrine pancreatice.

Pancreatita cronică alcoolică constituie 30 – 60% din totalul PC. Se atestă mai frecvent la bărbați, raportul bărbați/femei este de 2 – 2,5/1, vârsta 20 – 40

ani. PC alcoolică se dezvoltă la consumul zilnic a 50 – 80 grame etanol pur, timp de \approx 18 ani la bărbați și 11 ani la femei. Este o pancreatită hiperfermentativă primară. Tabloul clinic în stadiile tardive constă în predominarea sindromului algic și a sindromului de malabsorbție. S-a descris evoluția de tip progresiv și neprogresiv.

Pancreatita cronică autoimună a fost individualizată de Yoshido și colab., 1995. Se caracterizează prin: creșterea nivelului de gamaglobuline și de IgG; prezența autoanticorpilor (antianhidrază carbonică II, antilactoferină, antinucleari, factor reumatoid, antimuschi neted); creștere difuză în dimensiuni a pancreasului; modificări morfologice de fibroză, cu infiltrat limfocitar în jurul canalelor pancreatice; absența simptomatologiei sau o simptomatologie ușoară, fără puseuri acute de pancreatită; absența calcificărilor pancreatice; asociere posibilă cu alte boli autoimune (sindrom Sjogren, colangită primitivă sclerozantă, ciroză biliară primitivă); eficiența corticoterapiei.

Pancreatita cronică tropicală este descrisă clasic ca: "dureri abdominale recurente, care survin la vârsta copilăriei; diabet zaharat în jurul vârstei pubertății și moarte în floarea vieții". Durerea severă survine sub formă de atacuri recurente, cu o durată de ore sau zile, fiind accentuată de alimentație; diabetul zaharat instalat concomitent are o mare labilitate, fiind marcat de episoade hipoglicemice; cetoacidoza diabetică este rară.

Pancreatita cronică obstructivă se caracterizează printr-o netă ameliorare cu regresarea dilatării ductale și a insuficienței exocrine pancreatice după înlăturarea obstacolului. Fibroza regresează pentru că predomină fracțiunile colagenului cu durată de înjumătățire scurtă: fibronectină, laminină, procologenul III, colagenul III. Clinic, se diferențiază forme dureroase, nedureroase și cu puseuri acute pe fundal cronic.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul de PC se confirmă în baza criteriilor caracteristice: clinice, paraclinice funcționale și instrumentale (*tab. 4*). Se stabilește etiologia, prezența și gradul insuficienței exocrine și endocrine pancreatice, forma clinică, gravitatea evoluției, faza bolii și se evaluează complicațiile.

Tabelul 4

CRITERII DE DIAGNOSTIC AL PANCREATITEI CRONICE

(Societatea Pancreas, Japonia, 1997)

Investigația efectuată	Rezultatul investigației	
	PC definită	PC probabilă
USG	Ecou hiperecogen intrapancreatic cu umbre acustice posterior	Hiperreflexivitate severă intrapancreatică, dilatarea neuniformă a canalului pancreatic, iregularități de contur
TC	Tabloul calcificărilor pancreatice	Pancreas cu contur neregulat

CPGER	Dilatate neuniformă a canalului pancreatic principal, intensitate diversă a distribuției contrastului pe ramuri, sau dilatare neuniformă a ductului pancreatic principal și a ramurilor proximale cu obstrucție completă sau incompletă a canalului principal (calcul sau obstacol proteic)	Dilatate neuniformă exclusiv a canalului pancreatic principal, defecte intraductale, ce sugerează un calcul pancreatic necalcificat sau tromb proteic
Test secretinic	Scăderea concentrației bicarbonaților asociată cu reducerea producerii enzimatice și/sau micșorarea volumului secretor	Scăderea numai a concentrației bicarbonaților sau numai a producerii enzimelor în combinație cu micșorarea volumului secretor
Examen histologic	Fibroză cu distribuție neuniformă și pierderea parenchimului exocrin în țesutul examinat obținut prin biopsie, fibroza fiind distribuită pe sectoare în spațiile interlobulare; fibroza intralobulară nu este specifică pentru PC	Fibroză intralobulară asociată cu una dintre următoarele condiții: pierderea parenchimului exocrin, izolat al insulelor Langerhans sau formarea pseudochisturilor
Suplimentar	Formațiuni proteice, calculi, dilatarea canalelor pancreatice, hiperplazia și metaplazia epiteliului ductal și formațiuni chistice	

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Pancreatita cronică cu sindrom algic se diferențiază de numeroase afecțiuni cu sindroame clinice asemănătoare: ulcer gastric, ulcer duodenal, boli ale intestinului subțire, litiază biliară, ateroscleroză mezenterică cu sindrom de malabsorbție ischemică, stenoze jejunale, boli metabolice (porfirie acută intermitentă) etc. Este dificil diagnosticul diferențial de tumorile pancreatice. Anamneza, contextul clinic și explorările dirijate elucidează diagnosticul. Diabetul zaharat asociat PC trebuie diferențiat de diabetul zaharat primar. Malabsorbția care complică PC trebuie diferențiată de malabsorbția ca sindrom al altor maladii: enteropatia glutenică; boala Crohn, enterita cronică, hiperplazia limfoidă nodoasă a intestinului subțire, boala Whipple, limfoame etc.

EVOLUȚIE. Pancreatita cronică se caracterizează prin modificări morfologice ireversibile, care conduc la apariția pe plan clinic a insuficienței exocrine și endocrine pancreatice. Pentru prima perioadă (până la 10 ani) sunt proprii recurențele și remisiunile; simptomul dominant fiind durerea abdominală superioară specifică. Perioada a II-a, stadiul insuficienței pancreatice exo- și endocrine survine de obicei, peste 10 ani de evoluție; dominant este sindromul dispeptic, pot să apară semne ale diabetului zaharat pancreatic. În orice perioadă sunt posibile complicații.

TRATAMENT. Până în prezent nu este elaborat un tratament eficient al bolii ca atare și terapia medicamentoasă este simptomatică. Scopul tratamentului în puseul acut – jugularea durerii; micșorarea intoxicației; lupta cu progresarea stadiului interstițial-inflamator; stabilizarea situației clinice prin crearea liniștii funcționale a pancreasului; tratamentul complicațiilor.

Tratamentul etiologic constă în *înlăturarea factorilor cauzali*: excluderea consumului de alcool, a fumatului de tutun, a medicamentelor cu acțiune nocivă asupra pancreasului, înlăturarea obstacolelor; tratamentul maladiilor primare, asociate; ameliorarea microcirculației.

Alimentația. Pentru scăderea fenomenelor inflamatorii din pancreas bolnavii de pancreatită cronică trebuie să respecte unele principii de bază în regimul alimentar: trebuie cruțat din punct de vedere chimic nu numai pancreasul, ci și celelalte organe ale sistemului digestiv supuse procesului de inflamare (stomacul, duodenul, ficatul); este importantă digerarea mecanică; în conținutul chimic al regimului alimentar se fac unele restricții; alimentația trebuie să fie fracționată.

Tendențele de ordin restrictiv au fost abandonate treptat, se tinde spre o alimentație completă și echilibrată. Regimul alimentar trebuie să asigure un aport de 2500 – 3000 kcal/24 h și să includă: lipide până la 60 g/zi (540 kcal); glucide – 300 – 400 g/zi (1200 – 1600 kcal); proteine – 60 – 120 g/zi (320 – 480 kcal). Restricții la băuturile alcoolice, cafea, mesele ce conțin substanțe extractive, cu scopul evitării stimulării brutale a secreției pancreatice, care în condițiile unei tulburări de drenaj determină distensia canalară și apariția durerii. În cazurile cu statoarea importantă și deficit ponderal greu de controlat, se recurge la administrarea de trigliceride cu lanț mediu, care nu necesită lipoliză pancreatică intralumenală și formare micelară. Restricții la grăsimile în stare pură. Aportul de crudități, de celuloze grosolane se reduce, având în vedere efectul fibrelor alimentare asupra enzimelor pancreatice (absorbție, sechestrare în gelul format de fibre). Este indicată limitarea conținutului de hidrați de carbon cu ajutorul produselor ușor asimilabile (zahăr, miere etc.), a produselor care fermentează. La indicarea dietei se iau în considerare particularitățile individuale ale persoanei, intoleranța unor anumite produse și bucate.

Tratamentul durerii în PC

Analgezicele. Terapia se inițiază cu *paracetamol* sau preparate *antiinflamatorii nesteroidiene* (*diclofenac, nimesulid*). Paracetamolul 650 mg sau propoxyphenolul 100 mg (*darvocet N-100*) actualmente se consideră agent de linia I pentru durerea moderată. Adulți: câte un compr. la fiecare 4 h, până la 6 compr./zi. În caz de durere puternică se indică *tramadol* 50 – 100 mg fiecare 4 – 6 h, nu se depășesc 800 mg/zi. Se mai utilizează: *metamizol-sodiu* (250 – 500 mg de 2 – 3 ori/zi după mese), *baralgina, pentazocină*.

Analgezicele narcotice se administrează pentru jugularea sindromului algic foarte pronunțat, refractar la celelalte remedii. Se folosește: *promedol* 1% 1 ml i/m sau intravenos. Are efect analgezic și spasmolitic. Morfina și derivații săi sunt contraindicați, deoarece provoacă spasmul sfincterului Oddi. *Neuroleptanalgezia* are o acțiune analgezică puternică. Se administrează analgezicul narcotic *fentanil*

(0,005% – 1 – 2 ml) și neurolepticul *droperidol* (0,25% – 1 – 2 ml) în 10 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%.

Scăderea secreției pancreatice și a presiunii intrapancreatice

Foame: 1 – 3 zile concomitent cu administrarea de soluții la fiecare 2 ore (apă minerală necarbonizată – 200 ml “Borjomi” sau 0,5 g bicarbonat de sodiu dizolvat în 200 ml apă). **Aspirația conținutului gastric** prin sondă pentru prevenirea pătrunderii acidului clorhidric în duoden. “Rece” în regiunea epigastrică (pungă cu gheață).

Din remediile medicamentoase, care micșorează funcția exocrină pancreatică pentru crearea „liniștii funcționale” a pancreasului, se indică *octreotidul* sau *sandostatina* – analog sintetic al somatostatinei. Somatostatina inhibă fluxul ionilor de calciu în celulele pancreatice, micșorând activitatea lor și favorizând repausul funcțional al pancreasului; ameliorează microcirculația în pancreas. Octreotidul este un remediu eficient pentru inhibarea secreției exocrine pancreatice prin mod direct și prin micșorarea secreției gastrice (inhibă secreția gastrinei). Se indică câte 100 μg subcutanat de 3 ori/zi, timp de 5 zile. În lipsa lui se indică: *blocanții H₂-receptorilor histaminici* de generația III (*famotidină*: 20 mg × 3 ori/zi i/v apoi doza standard: 20 mg × 2 ori/zi per os); *inhibitorii pompei de protoni*: *rabeprazol* 10 – 20 mg, 1 – 2 ori pe zi, *omeprazol* – 20 – 30 mg, 1 – 2 ori pe zi; *lanzoprazol* – 20 mg, 2 ori/zi; *antiacide* (*fosfalugel*, *maalox*, *gelusil-lac*, *gasterin-gel*, *almagel*, *gestid* și altele), câte 1 doză de 4 – 5 ori/zi, între mese în scopul menținerii pH-ului în stomac mai mare de 4,0 și pentru legarea acizilor biliari în duoden.

Pentru frânarea secreției pancreatice și jugularea sindromului de durere este utilă și *enzimoterapia*: *polifermenți în doze mari*. Pentru obținerea efectului sunt recomandate preparatele de polifermenți, care conțin în doze mari lipază pancreatică (30000 UI), proteaze (tripsină: 10000 UI, chimotripsină, elastază etc.) și alfa-amilază. Sunt indicate preparate de fermenți granulați în formă de microsferă cu diametrul < 2 mm, acoperite cu peliculă enterosolubilă, care previne evacuarea și inactivarea lor în mediul acid gastric (*creon*, *panțitrat*). Se creează o frână generalizată a secreției exocrine pancreatice (efectul frânării contrare). **Precauții:** doza excesivă de pancreatină poate provoca hiperuricemie și hiperuricozurie. **Nu trebuie** indicate în PC preparate ale fermenților pancreatici care conțin acizi biliari, pepsină, ce stimulează secreția și pot cauza diareea colagenă (*panzinorm*, *festal*, *enzistal*).

În scopul micșorării durerii se efectuează suprimarea obstrucției canalare:

- *proceduri endoscopice*, indicate în stenoza papilară, stricturi și calculi ductali, pseudochisturi (se efectuează sfincterotomie, telelitotripie extracorporală, se instalează stent etc.);
- *proceduri chirurgicale* de drenaj și rezecție (pancreatojejunostomie, pancreaticoduodenectomie etc.);
- *proceduri de denervare*: blocarea transmiterii nervoase prin blocada ganglionilor celiaci; se poate realiza prin alcoolizarea plexului celiac sau injectarea de steroizi în combinație cu remedii anestezice locale la acest nivel.

În tratamentul durerii din PC se mai utilizează remedii auxiliare

M-colinoliticele periferice potențează efectul antiacidelor, inhibă moderat secreția acidă gastrică și secreția exocrină pancreatică, au efect spasmolitic. Se folosesc pentru suprimarea secreției bazale și a celei tardive stimulate a pancreasului.

Antispastice miotrope: papaverina; drotaverina (no-spa); preparatele noi: blocanții canalelor de sodiu – *mebiverina hidroclohid (duspatalin)* 200 mg, câte 1 caps. de 2 ori/zi; blocanții selectivi ai canalelor de calciu: *otilonium bromid (spasmomen)* 40 mg, 1 – 2 compr. de 2 – 3 ori/zi; *pinaverium bromid (dicetel)* 50 mg, 1 compr. x 3 – 4 ori/zi.

Alte preparate cu efect spasmolitic, administrate în dischineziile sfincterului Oddi, pentru micșorarea spasmului lui: inhibitorul fosfodiesterazei – *eufilina*, se administrează câte 10 ml soluție de 2,4% în bolus, lent, i/v; *terbutalina* (β_2 -agonist); *meteospasmilul*, care conține 60 mg de alverină citrat și 30 mg de simeticon, doza 1 – 2 capsule de 2 – 3 ori/zi); *himecromonul (odeston)* 200 mg x 3 ori/zi cu 30 min. până la masă. *Nitrații:* nitroglicerina, se administrează sub limbă (0,0005 g) sau în perfuzii intravenoase (1% – 1 ml, dizolvat în 200 ml soluție de NaCl de 0,9%), cu monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace etc., câte 0,75 – 8 mg/h, începând cu doze mici; micșorează spasmul sfincterului Oddi, are efect spasmolitic rapid.

Procaina hydrochlorid (novocaina) prezintă o alternativă discutabilă în tratamentul PC. Are efect antidolor, micșorează secreția exocrină a pancreasului. Se recomandă și pentru micșorarea activității fermentului fosfolipaza-A2. Micșorează excitabilitatea creierului și a sistemelor colinergice periferice, reduce formarea acetilcolinei, are acțiune spasmolitică și de ganglioblocare. Se administrează câte 50–100 ml soluție de 0,25% novocaină în perfuzie intravenoasă.

RECOMANDĂRILE OMS ÎN TRATAMENTUL DURERII ÎN PC:

- Etapa I: evitarea alcoolului, dietă, tratament enzimatic
- Etapa II: antispastice, analgezice, antiinflamatorii nesteroidiene, administrarea combinată a analgezicelor (codein-fosfat + paracetamol, derivații fenotiazinei + antidepresanți triciclici)
- Etapa III: analgezice cu acțiune centrală (pentazocină, tramadol) în combinație cu preparate psihotrope.

Terapia antioxidantă: *vitaminele E, C, seleniu, beta-carotină* etc.

Suprimarea activității fermentilor prezintă o alternativă discutabilă în tratamentul PC. *Inhibitorii kalikrein-proteazici* inactivează tripsina care circulă în sânge, înlătură toxemia, blochează chininele libere și, astfel, previn progresarea procesului inflamator distructiv din pancreas. Indicații: hiperfermentemie pronunțată în puseul acut al PC în asociere cu sindromul algic persistent. Sunt eficiente în primele 2 – 3 zile ale recidivei. Se administrează următoarele preparate antiproteolitice: *aprotinină* ≥ 50000 Un/24, *trasilol* ≥ 100000 Un/24h; *contrical* ≥ 20000 – 40000 Un/24h; *gordox* ≥ 50000 Un/24h. Se indică numai în combinație cu antisecretoriile, antiacidele, preparatele enzimatice, spasmoliticele. Doza nictemerală se administrează în 2 prize în perfuzie i/v cu soluție de NaCl 0,9%.

Din inhibitorii proteazici sintetici se utilizează *acidul epsilon aminocaproic* 5% – 200 ml în perfuzie i.v.

Terapia de substituție este indicată în PC cu insuficiență exocrină. Preparate de elecție sunt cele care nu conțin bilă și extracte ale mucoasei gastrice: *creon*, *pancitrat*, *pancreatin*, *solizim*, *triferment*, *mezim-forte* și altele.

Eficiența tratamentului de substituție depinde de:

- doză – trebuie asigurată o concentrație enzimatică la nivelul duodenului și jejunului proximal, care să corespundă cu minimum 5% din debitul enzimatic maxim normal, ceea ce reprezintă 30000 UI lipază și 10000 UI tripsină la fiecare masă;
- inactivarea enzimelor digestive la pH-ul gastric acid;
- efectul protector asupra enzimelor digestive exercitat de compoziția alimentară.

Preparatele enzimatice se administrează în doze mari, în cursul meselor. Trebuie ținut cont că eficacitatea preparatelor enzimatice depinde de perioada de timp în care se poate menține pH-ul gastric postprandial mai mare de 4. Dacă enzimele pancreatice nu sunt în forme enterosolubile, pentru potențarea eficienței preparatelor enzimatice, se recurge la neutralizante ale secreției gastrice sau la antisecretoarii. În cazul utilizării preparatelor sub formă de microsferă enterosolubile, tratamentul adjuvant nu se administrează, deoarece creșterea pH-ului determină eliberarea prematură a enzimelor intragastrice.

Terapia antibacteriană prezintă o alternativă (discutabilă) în tratamentul PC. Se indică pentru profilaxia complicațiilor septice în puseurile acute ale PC de genăză biliară, PC hiperfermentative, cazurile cu parapancreatită, însoțite de creșterea temperaturii corpului, intoxicație, semne de laborator ale inflamației. Se administrează *peniciline semisintetice* sau *cefalosporine* timp de 5 – 7 zile.

Prevenirea intoxicației, deshidratării, dereglărilor electrolitice, insuficienței vasculare este obligatorie în cazuri grave, în prezența complicațiilor. Preîntâmpinarea intoxicației: *soluții Ringer*, *hemodeză* etc.; *soluție izotonică de clorură de sodiu* în perfuzie intravenoasă etc.; hemosorbția și plasmafereza; *soluții saline* în perfuzie intravenoasă pentru compensarea dereglărilor electrolitice: *disol*, *trisol*, *kvartasol*; *acesol*, *closol* etc.

PROFILAXIA primară vizează evidențierea, combaterea și corectarea factorilor de risc (alcoolism, cauze endocrino-metabolice). Profilaxia secundară prevede măsurile necesare pentru prevenirea agravării bolii și a instalării complicațiilor.

Bibliografie

1. Ali Nawaz Khan. Pancreatitis Chronic. www.emedicine.com, June 23, 2004.
2. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1998. Vol. 115. P. 763-764.
3. Ammann R., *Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge* // *Swiss Med. WKLY*. – 2006. – Vol. 136. – P. 166-174.

4. Bank S., *Chronic Pancreatitis* // American College of Physicians. – 2005-08-22. – P. 1-29.
5. Ciurea T., Pascu O., Stanciu C., *Gastroenterologie și hepatologie. Actualități*, 2003. București, 2003, p. 851-873.
6. Etemad B, Whitcomb DC., *Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments*. *Gastroenterology* 2001; 120:682-707.
7. Graziani Rossella et al., *The Various Imaging Aspects of Chronic Pancreatitis*. *JOP. J Pancreas (Online)* 2005; 6 (1 Suppl.):73-88.
8. Grigorescu M., *Tratat de gastroenterologie*. Vol. II. București, 2001, p. 265-283; 324-349.
9. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005). Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology // *Clin. J. Dis. Dis.* - 2005. Vol. 6. – 198-201.
10. Otsuki M., *Chronic Pancreatitis – the problem of diagnostic criteria* // *Pancreatology*. 2004. Vol. 4. / P. 28-41.
11. Pascu O., *Esențialul în gastroenterologie și hepatologie*. București, 2003, p. 485-494.
12. Uomo G., *How Far Are we from the Most Accurate Classification System for Chronic Pancreatitis?* *JOP. J. Pancreas (Online)* 2002; 3(3):62-65. <http://www.joplink.net>
13. Yakhe Paul N., *Pancreatitis, Chronic*. <http://www.emedicine.com> August 25, 2004.
14. Губергриц Н. Б., *Панкреатическая боль: как помочь больному?* Москва, 2005, 172 с.
15. Губергриц Н. Б., Христович Т.Н., *Клиническая панкреатология*. Донецк, 2000, 412 с.
16. Минушкин О. Н., *Хронический панкреатит*. *Consilium provisorum*. Том 02/ N8/2002, <http://www.consilium-medicum.com>
17. Нестеренко Ю. А. и др., *Хронический панкреатит*. Москва, 2000, 181 стр.
18. Ольшанецкий А. А., Губергриц Н. Б. и др., *Пограничные заболевания органов брюшной полости в клинике хирургических и внутренних болезней*. Луганск, 2006, С. 149-193.
19. Охлобыстин А. В., *Современная классификация хронического панкреатита. Критерии постановки диагноза*. (XVII-ая Всемирная сессия Биллиопанкреатология. (17 марта 2002, Москва).
20. Охлобыстин А. В., *Современная тактика лечения хронического панкреатита*. *Consilium medicum*. Том 04/N 6/2002. <http://www.consilium-medicum.com>.
21. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения*. Под ред. Ивашкина В., Москва, 2003, 1044 с.
22. Циммерман Я. С., *Хронический холецистит и хронический панкреатит*. Пермь, 2002, 251 с.

BOLILE CĂILOR BILIARE

COLECISTITA CRONICĂ ALITIAZICĂ

Colecistita cronică alitiazică (CCA) este o boală necroinflamatorie a peretelui vezicii biliare, ce apare în absența litiazei biliare și are patogenie plurifactorială (Iakovenko E.P, 2000).

ETIOPATOGENIE. Dezvoltarea colecistitei cronice acalculoase este favorizată de:

- diverse tipuri de disfuncții ale vezicii biliare și ale căilor biliare extrahepatice;
- procesele infecțioase (la cercetarea microbiologică a bilei veziculare, de obicei, se depistează *E.Coli*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus epidermalis*, *Enterococcus pseudomonas*, *Klebsiela*, *Bacteroides fragilis* și, mai rar, *Staphilococcus*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Bacilii tuberculosis*; virusii hepatitici *A, B, C, D, E*, precum și citomegalovirusul, pot favoriza dezvoltarea colecistitei cronice acalculoase);
- invazii cu helminți (opistorhoză, clonorhoză ș.a.);
- fungii patogeni (candidomicoză, actinomicoză ș.a.);
- refluxul duodenobiliar cu pătrunderea în vezica biliară a fermenților activi de pancreas, care determină colecistita fermentativă (chimică);
- alergia alimentară.

MORFOPATOLOGIE. Substratul morfologie îl reprezintă îngroșarea peretelui vezicular printr-un proces degenerativ și scleros, cu realizarea unui aspect scleroatrofic, mai rar sclerohipertrofic al colecistului. Mucoasa își pierde caracterul secretor, iar în evoluție apar, de obicei, aderențe periveziculare.

TABLOUL CLINIC al CCA este nespecific și variat. Durerile sunt localizate în hipocondrul drept, mai rar în epigastru (fig. 1), sunt de caracter surd și de intensitate moderată sau pot fi sub formă de accese, de caracter acut, tăietor sau săcăitor, cu iradierea durerii în regiunea subscapulară pe dreapta, în hemitoracele drept, umărul drept. Durerea poate fi permanentă sau episodică, poate alterna cu perioade de remisiune. Deseori bolnavii acuză senzație de greutate în hipocondrul drept. Factorii provocatori de dureri biliare pot fi: mesele copioase, ouăle, produsele alimentare grase, prăjite, alcoolul, apa gazoasă, stresul, ridicarea greutăților.

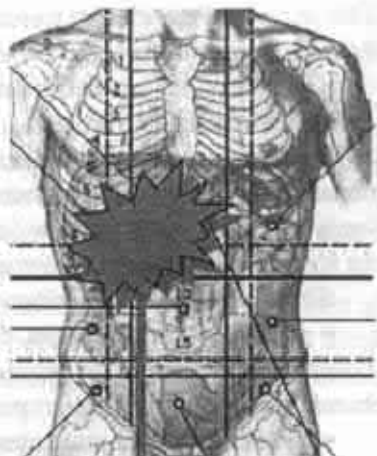


Fig. 1. Localizarea durerilor de tip biliar

La includerea în proces a altor organe digestive, cum ar fi stomacul, pancreasul, intestinul, ca manifestări clinice pot fi acuzele dispeptice (pirozis, grețuri, vomă, scădere ponderală, senzație de amărăciune în gură, regurgitații, meteorism, garguiment intestinal, constipații etc.).

La unii pacienți apare febra, dureri în regiunea cordială, dereglări psihoemoționale (depresie, ipohondrie, astenie, iritabilitate).

Examenul obiectiv relevă o serie de simptome caracteristice: sclere subicterice, pigmentarea cutanată (după aplicarea termoforului) în regiunea hipocondrului drept. În timpul respirației această regiune rămâne în urmă, defansul muscular abdominal (în pericolecistită), simptom *Courvoisier* (hidropsul). O importanță diagnostică în colecistita cronică acalculoasă o are determinarea punctelor diagnostice (*tab. 1*).

Tabelul 1

PUNCTE DUREROASE REFLEXE ÎN COLECISTITA CRONICĂ

Simptome legate de reflexele segmentare ale sistemului biliar:

- simptome segmentare reflexe:
 - simptomul *Mac-Kenzie* (durere la locul de intersecție a marginii drepte externe a mușchiului drept abdominal cu rebordul costal drept);
 - simptomul *Boas* (doloritate la presiune digitală la dreapta de vertebrele toracice VII – X);
 - zone *Zahariin-Head* (hiperestezie în hipocondrul drept și regiunea subscapulară dreaptă ce include segmentele cutanate C3-C4, D7, D10, poate fi hiperestezie în regiunea humerală dreaptă și în regiunea supraclaviculară dreaptă);
- simptome viscero-cutanate:
 - simptomul *Aliev* (mai este numit „sindrom dureros cu iradiere antidromică” și reprezintă apariția durerii profunde în regiunea vezicii biliare la presiunea în punctele Boas și Mac-Kenzie);
 - simptomul *Aizenberg I* (la percuția în regiunea subscapulară pe dreapta cu rebordul palmar apare o durere în regiunea proiecției vezicii biliare);

Puncte și zone reflexe localizate în partea dreaptă a corpului (în afara segmentelor de inervare ale sistemului biliar): *Mussy* (cervical); *Bergmann* (orbital); *Jonás* (occipital); *Haritonov* (interscapular); *Lapinskii* (femoral), care în ansamblu formează *sindromul vegetativ (iritativ) drept*.

Simptome legate de iritarea indirectă a vezicii biliare inflamate:

- *Murphy* (accentuarea durerii în hipocondrul drept la presiunea peretelui abdominal pe dreapta, în proiecția vezicii biliare în timpul inspirului profund, de obicei, bolnavul întrerupe expirul din cauza durerii);
- *Kehr* (apariția sau intensificarea durerilor în inspir la palpare în punctul vezicii biliare);
- *Lepehne* (durere la percuția în regiunea hipocondrului drept);

sau directă:

- *Ortner* (durere la percuție pe rebordul costal drept);
- *Aizenberg-II* (apare durere în regiunea hipocondrului drept dacă bolnavul se ridică în degete și se lăsă brusc pe talpă).

Relevarea a trei grupe de simptome permite medicului, deja la patul pacientului, să stabilească diagnosticul prezumtiv de colecistită cronică, să determine faza evolutivă și gravitatea procesului. Astfel, în acutizare se determină simptomele segmentare reflexe din grupa I. În evoluția recidivantă a CCA se atestă simptomele grupei a II-a, ce sunt întrunite sub denumirea de „sindrom vegetativ drept” și indică gravitatea bolii. În faza de remisiune simptomele primelor două grupe lipsesc, dar întotdeauna se depistează simptomele iritative ale grupei a III-a.

DIAGNOSTIC. Diagnostic de laborator.

În analiza generală a sângelui se determină leucocitoză cu devierea formulei spre stânga, sporirea VSH.

În analiza biochimică a sângelui se evidențiază: sporirea nivelului de bilirubină, alfa 2- și gama-globulinelor, acizilor sialici, proteinei-C reactive, fibrinogenului, activității fosfatazei alcaline și g-GTP, aminotransferazelor.

Pentru diagnosticul colecistitei acalculoase se recomandă a utiliza *sondajul duodenal polifracțional* (sau varianta modificată – *sondaj duodenal polifracțional cromatic*), care determină cinci faze în secreția biliară:

- *faza coledocului* – eliminarea unei cantități neînsemnate de bilă din coledoc (circa 14-45 ml) în prezența sfincterului Oddi relaxat (secreția bazală a fierii), această fază durează în mod normal 40-50 min;
- *înciderea sfincterului Oddi* reprezintă faza latentă de evacuare a bilei; în această fază bila nu se elimină, durează în mod normal circa 2-6 minute;
- *etapa sfincterului vezical și a coledocului* începe din momentul deschiderii sfincterului Oddi și al apariției bilei galben-deschise, durează până în momentul apariției bilei concentrate de culoare măsline (bila vezicală), această etapă la oamenii sănătoși este de 2-4 min, cu eliminare de 3-5 ml de bilă duodenală (etapele I-III se includ în porția A);
- *faza bilei vezicale B* începe din momentul deschiderii sfincterului Liutkins și are loc până la sfârșitul eliminării bilei vezicale, această fază durează 20-40 min, eliminându-se 30-60 ml de bilă;
- *faza bilei hepatice C*, se elimină bilă galben-aurie, durata acestei etape este în jurul a 10-15 min și se elimină circa 7,5 ml de bilă la 5 min.

Cu ajutorul celor 5 fracții se poate estima obiectiv starea vezicii biliare și tonusul sistemului sfincterial al căilor biliare extrahepatice. Se diferențiază două grupe de tulburări funcționale (dischinezii), ale vezicii biliare și ale căilor biliare extrahepatice, în colecistita cronică acalculoasă:

- dereglarea funcției de contracție a vezicii biliare:
 - hiperchinezia vezicii biliare, fără dereglarea tonusului (normotonia);
 - hiperchinezia cu dereglarea tonusului vezicii biliare (hipotonia);

- hipertonusul sfincterului Oddi;
- hipertonusul sfincterului Liutkens;
- hipertonusul ambelor sfinctere.

Analiza microscopică a bilei relevă: culoarea, consistența, prezența mucusului, cristaloizilor de colesterol, a bilirubinatului de calciu, a leucocitelor (norma 1-2 în c.v. în toate fracțiile), a epiteliului, paraziților etc.)

Analiza bacteriologică implică însămânțarea bilei în mediu special, determinarea sensibilității față de preparatele antimicrobiene.

Analiza biochimică a bilei: în porțiile B și C se determină concentrația totală a colesterolului, a acizilor biliari liberi și a conjugatilor lor, a bilirubinei, acizilor sialici, proteinei C-reactive, lizozimului, proteinei generale, lipidelor, enzimelor (LDH, fosfataza alcalină, creatinkinaza ș.a.).

Cristalografia bilei (porțiile B și C) se cercetează cu scopul determinării în aceste porții a elementelor inflamatorii.

Metode instrumentale. *Ultrasonografia vezicii biliare* și a căilor biliare extrahepatice ocupă una dintre pozițiile importante printre metodele de diagnostic utilizate în patologia vezicii biliare și a căilor biliare extrahepatice.

Metodele radiologice utilizate în cercetarea afecțiunilor biliare:

- colecistografia și colecistocolangiografia intravenoasă excretorie (ilustrează imaginea de contrast a sistemului biliar);
- colecisto- și colecistocolangiografia perorală excretorie (permite studierea capacității motorii, de concentrare și de dilatare a vezicii biliare);
- colangiografia intraoperatorie;
- colangiografia postoperatorie.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică și transhepatică. Indicații: insuficiență sau schimbări cicatriceale ale papilei mari duodenale, suspexție la vicii de dezvoltare a ducturilor excretorii hepatice, ale vezicii biliare și ale căilor biliare extrahepatice, suspexție la calculi biliari, icter de genă neclară, pancreatită cronică cu recidive frecvente. Contraindicații: pancreatită acută, acutizarea pancreatitei cronice, inflamații ale nazofaringelui, laringelui, amigdalelor, arborelui traheobronhial, afectare organică a SNC.

Tomografia computerizată a vezicii biliare se indică cu scop de depistare a calculilor biliari calcificați, precizarea stării peretelui biliar, depistarea abceselor în fosa vezicală, depistarea fistulelor ce pătrund în capul pancreasului.

Scintigrafia biliară se indică cu scopul de estimare a capacității funcționale hepatocitare, estimarea calitativă a capacității evacuatorii a vezicii biliare, depistarea dereglărilor fluxului.

CLASIFICAREA COLECISTITEI CRONICE (după Țimmerman, 2002)

Etiologie și patogeneză:

- bacteriană (*E. coli*, *Proteus*, *Streptococ*, *Stafilococ* etc.);
- virală (virusii hepatitici A-E etc.);
- parazitară (opistorhoză, clonorhoză etc.);

- neinfecțioasă („aseptică”, imunogenă);
- fermentativă (cauzată de refluxul pancreatobiliovezical);
- etiologie neidentificată.

Particularități clinice: calculoasă și acalculoasă.

În funcție de fază: acutizare (decompensare); remisiune incompletă (subcompensată); remisiune (compensare).

În funcție de complicații: 1) pericolecistită; 2) colecistopancreatită; 3) hepatită reactivă; 4) duodenită cronică, periduodenită; 5) duodenopatie cronică (stază duodenală); 6) alte complicații.

După tipul dischineziei:

- cu dereglarea funcției de contracție a vezicii biliare: a) hiperchinezie b) hipochinezie;
- cu dereglarea tonusului sistemului sfincterial al căilor biliare extrahepatice: a) hipertonusul sfincterului Oddi; b) hipertonusul sfincterului Liutkens; c) hipertonusul ambelor sfinctere.

După caracterul evoluției clinice:

- cu recidive rare (evoluție ușoară);
- cu recidive frecvente (evoluție gravă);
- cu evoluție monotonă;
- cu evoluție atipică;
- cu evoluție latentă.

Sindroamele clinice de bază: dureros, dispeptic, sindromul disfuncției vegetative, reactiv din dreapta (iritativ), celiac, la femei încordare premenstruală, cardialgic, nevrotic, alergic.

După gradul gravității: gravitate ușoară, medie și gravă.

Exemplu de formulare a diagnosticului clinic. Colecistită cronică acalculoasă, evoluție monotonă cu hipotonia și hipochinezia vezicii biliare. Sindromul disfuncției vegetative.

TRATAMENT. În formele necomplicate, tratamentul CCA se efectuează ambulatoriu. În evoluția gravă a patologiei, bolnavul este spitalizat. Tratamentul este inițiat în perioadele de acutizare, cu recomandarea unui **regim alimentar**. Este recomandată dieta 5 (după Pevzner), care cuprinde: glucide 400-500 g, proteine 120-130 g, lipide 80 g (50% – grăsimi vegetale), sare 5-6 g, puterea calorică 2500-2900 kilocalorii. Frecvența meselor trebuie să fie de cel puțin 5-6 ori în zi, în cantități mici, la unele și aceleași ore (“antrenează” vezica biliară), asigurând evacuarea regulată a bilei. În acutizări bruște, se micșorează puterea calorică din conținutul lipidelor (până la 2000 kcal) și al proteinelor.

Alimente excluse: supă de carne, grăsimi animale, usturoi, ceapă, gălbenuș de ou, condimente, bucate prăjite, nuci, prăjituri, cremă, înghețată, ciocolată, cafea, cacao, lapte integral, alcool, ape gazoase și reci. Alimente recomandate: grăsimi vegetale (ulei de măsline, porumb, de floarea soarelui), fibre alimentare, brânză, crupe de ovăz și de hrișcă, fructe, legume.

Terapia antibacteriană. Un antibiotic ideal ar trebui:

- să fie eliminat cu bila;
- să sterilizeze suficient bila și intestinul;
- să nu fie metabolizat de ficat și să nu prezinte hepatotoxicitate;
- să posede un spectru înalt de acțiune.

În colecistita cronică acalculoasă de gravitate ușoară și moderată, cu recidive rare, tratamentul se inițiază cu **derivații 8-oxikinolinici** (*nitroxolină*). Aceste preparate se absorb rapid în intestinul subțire, asigurând concentrația înaltă în vezica biliară și căile biliare; posedă acțiune bacteriostatică și bactericidă asupra bacteriilor grampozitive (*Stafilococ*, *Streptococ*, *Enterococ*) și gramnegative (*E. coli*, *Proteus*, *Clebsiela*, *Salmonela* etc.), de asemenea posedă și efect antifungic (*Candida* ș.a). Efectele adverse sunt rare: grețuri, vomă, scăderea poftei de mâncare, reacții alergice. Contraindicații: insuficiență hepatică, renală, trimestrul trei al sarcinii, hipersensibilitate față de preparat.

Derivații 5-nitrofulvanului (*furazolidona*, *furadonina*) posedă acțiune bacteriostatică și bactericidă asupra bacteriilor grampozitive și gramnegative. Au efect antiprotozoic, antilamblic, antitrihomonadic. Sunt eliminate totalmente de rinichi. Posologie: 50-100 mg, 2-3 ori pe zi după luarea mesei, timp de 5-7 zile. Efecte adverse: scăderea poftei de mâncare, grețuri, reacții alergice. Contraindicații: insuficiență renală, sarcină, hipersensibilitate față de preparat.

Preparatele acidului nalidixic (*negram*, *nevigramon*) posedă efect bactericid și bacteriostatic față de bacteriile gramnegative, slab efective față de microorganismele grampozitive. Posologie: 500 mg de 4 ori în zi, după luarea mesei, timp de 7 zile. Efecte adverse: grețuri, vomă, diaree, reacții alergice, fotodermatoze, creșterea temperaturii corporale. Contraindicații: insuficiență hepatică și renală, primele trei luni de sarcină.

În caz de neeficacitate a preparatelor descrise mai sus se pot utiliza antibiotice din diverse grupe: *fluorokinolone* (*ciprofloxacina*, *ofloxacina*), *peniciline semisintetice* (*ampicilina* și *amoxicilina*), *tetraciclone* (*tetraciclina*, *metaciclina* etc.), *antibiotice semisintetice* (*rifampicina*).

În formele **parazitare** de colecistită (opistorhoză, clonorhoză, fascioză), se recomandă *biltricid* (*prazicvantel*). Doza diurnă (în opistorhoză) este de 75 mg/kg corp, administrată în trei prize. Preparatul se absoarbe rapid în intestin, se metabolizează și se elimină preponderent pe cale renală timp de 4 zile. Reacții adverse: grețuri, dureri abdominale, cefalee, vertij, somnolență, reacții alergice.

Terapia simptomatică în colecistita cronică acalculoasă este orientată spre înlăturarea sindromului dolo, a manifestărilor dispeptice determinate de dischineziile vezicii biliare și ale sistemului sfincterial al căilor biliare extrahepatice. În cazul durerilor pronunțate, localizate în hipocondrul drept cu iradiere tipică, grețuri, vomă care nu ușurează bolnavul, se recomandă administrarea următoarelor preparate:

- **M-colinolitice:** naturale (*atropină*, *platifilină*, *scopolamină*) și sintetice (centrale: *aprofen*, *adifenină*, *ciclozil* și periferice: *buscopan*, *metacină*, *gastrocepină*);

- **spasmolitice miotrope:**
 - blocanții canalelor de sodiu: *mebeverina (duspatalin)*;
 - blocanții canalelor de calciu: *pinoveriuma bromid (dicetel)*;
- **inhibitorii fosfodiesterazei:** *drotaverina, papaverina*;
- **nitrații** (înlătură spasmul sfincterului Oddi);
- **alte spasmolitice:** *meteospasnil, odeston, diprofen* etc.

Actualmente în practica medicală au fost introduse spasmolitice selective miotrope. *Mebeverina hidrocilorid* inhibă spasmele musculaturii netede, menținând tonusul normal al vezicii biliare și al intestinului. Acțiunea este realizată prin blocarea canalelor de sodiu în miocite, închiderea canalelor de calciu, ce devin un obstacol în pătrunderea ionilor de calciu din spațiul extracelular în spațiul intracelular, micșorează fluxul ionilor de kalium, astfel nu apare relaxarea și hipotonia musculaturii netede. Doza: 200 mg 2 ori pe zi, timp de 3-4 săptămâni. Efectele adverse apar rareori: vertij, reacții alergice. Contraindicații: intoleranță individuală.

Pinoveriuma bromid (dicetel) blochează canalele de calciu în musculatura netedă a căilor biliare și a intestinului, nu posedă acțiune anticolinergică, se metabolizează, în general, în ficat. Doza: 50 mg de 3-4 ori pe zi, timp de 3-4 săptămâni.

Meteospasnil este un preparat combinat din componentul spasmolitic *alverină citrat* (60 mg) și *simeticon* (300 mg), care este un polimer ce micșorează formarea de gaze și posedă efect protector asupra mucoasei intestinului subțire. Doza: 1-2 capsule de 2-3 ori pe zi, timp de 3-4 săptămâni. Contraindicații nu sunt.

Se menționează că preparatele anticolinergice și spasmoliticele miotrope sunt indicate în formele hipertentice și hiperchinetice de disfuncție a vezicii biliare, precum și în hipertonusul sfincterelor căilor biliare extrahepatice.

Colereticele reprezintă un grup mare de preparate (de origine sintetică sau naturală), care favorizează secreția componentilor de bază ai bilei, în special a acizilor biliari și asigură fluxul bilei prin căile biliare.

Preparate ce stimulează funcția hepatică de formare a bilei (coleretice, colescretice):

- preparate ce majorează secreția hepatică a bilei și contribuie la formarea acizilor biliari (coleretice adevărate);
- preparate ce au în compoziția lor acizi biliari: *allochol, holenzim, holagol, liobil*;
- preparate de origine sintetică: *nicodină, odeston, oxafenamidă, cicvalon, acid ursodeoxicolic*;
- preparate de origine naturală: *flamină, holosas, extractul lichid din tărâțe de porumb, flacumina, hofitol, holagol, holaflox, galstenă* etc.;
- preparate care sporesc secreția bilei din contul componentului hidric (hidrocoleretice): *apele minerale, extractul rădăcinii de valeriană* etc.

Preparate ce stimulează eliminarea bilei în duoden:

- preparate ce majorează tonusul vezicii biliare și reduc spasmul sfinctereilor căilor biliare extrahepatice (colecinetice): *colecistochinină, sorbit, xilit, sulfat de magneziu, pituitrină*;
- preparate care micșorează tonusul vezicii biliare și lichidează spasmul sfinctereilor căilor biliare extrahepatice (*colespasmolitice*):
 - M-colinolitice: *atropină, metacină, platifilină, gastrocepină* etc.;
 - spasmolitice miotrope (papaverină, drotaverină, eufilină, mebeverină etc.);
 - colespasmolitice de origine vegetală (*preparate de barbaris*).

Preparate care asigură dizolvarea chimică a calculilor colesterolici

- preparatele acizilor biliari: *acid xenodeoxicolic (xenofalc), acid ursodeoxicolic (ursofalk, ursosan)*

Alte preparate recomandate în colecistita cronică acalculoasă

Prochinetice. *Metoclopramidă (cerucal, pylomid)* și *domperidon (motilium)* posedă acțiune de normalizare a funcției motoro-evacuatorii a tractului gastrointestinal superior, înlătură refluxul gastroesofagian și duodenogastral, staza duodenală. Prochineticele nu posedă efect colinolitic direct. Indicațiile de administrare a prochineticelelor în CCA sunt: pirozis pronunțat, greață, vomă cu conținut biliar, duodenostază, constipații.

Colecistita cronică acalculoasă, care evoluează cu sindromul depresiv real sau mascat necesită administrare de **preparate antidepressive**: *amitriptilină, fluoxetină (framex, prozac), paroxetină (rexetin)* etc.

Tratamentul fizioterapeutic și sanatorial. Metodele fizioterapeutice denotă următoarele efecte: antalgic, antiinflamator, trofic și sedativ. *Procedurile termice* constau în aplicarea ozocheritei, parafinei (45-50°C) pentru 25-30 min. în regiunea hipocondrului drept și segmentar, 10-12 proceduri. Pot fi utilizate și aplicații termice cu lampa Soliux, comprese calde cu miere și ovăz, băi minerale (37-38°C) 5-15 min în fiecare zi, 12-15 proceduri.

Electoproceduri: inductotermia, aplicarea razelor ultraviolete în regiunea hipocondrului drept, electrosomnul, "gulerașul" galvanic cu novocaină după Șcerbakov, electroforeza cu oxibutirat de sodiu în regiunea ganglionilor simpatici cervicali etc. O metodă fizioterapeutică eficientă este electroforeza intraduodenală cu ioni de argint.

Tratamentul sanatorial se aplică în faza de remisiune a colecistitei cronice acalculoase. În disfuncțiile hipermotorii ale vezicii biliare se recomandă: apele minerale hidrocarbonato-clorido-sodice: Esentuki (Caucazul de Nord) №4 și №14, Borjomi (Georgia), Berezovskaya (Ucraina); apele minerale hidrocarbonat-sulfatice: Djermuc (Armenia), Slaveanskaia (Caucazul de Nord); clorid-sulfatice: Truskavețkaya (Ucraina), Ijevskaya (Tataria), Karlovarskaya (Cehia), apele minerale de la Băile Olănești și Slănic Moldova (România). Ape minerale

cu mineralizare joasă sunt recomandate în dischineziile hipermotorii: Esentuki №4 și №20, Narzan №7. Apele minerale sunt recomandate a fi administrate în stare caldă (37°C) sau fierbinte (40-45 °C), câte 0,5-1,5 pahare, doza inițială fiind minimă, de 3 ori pe zi, cu 30 min. – 1,5 ore până la masă (în funcție de tipul secreției gastrice). În perioada de remisiune sunt indicate apele minerale bazice de mineralizare medie și înaltă, gazate, reci, cu o oră înaintea mesei: Esentuki, Djermuc, Borjomi, Ijevskaya, Batalinskaya – câte 250-500 ml în zi, cu 30 min până la luarea mesei, în funcție de caracterul secreției gastrice.

Indicații pentru tratamentul sanatorial: colecistita cronică acalculoasă în faza de remisiune incompletă și în faza de remisiune completă, colangita de gravitate ușoară și moderată, pericolecistita, disfuncții ale vezicii biliare și ale căilor biliare extrahepatice, stare după colecistectomie. Contraindicații: colecistita și colangita acută, colecistita cronică acalculoasă în faza de acutizare și cu complicații, hidropsul vezicii biliare, icter mecanic.

Gimnastica medicală ameliorează procesele metabolice, activitatea tractului gastrointestinal, micșorează staza biliară, îmbunătățește starea funcțională a sistemului cardiovascular și celui nervos.

DISPENSARIZAREA. Bolnavii cu colecistită cronică acalculoasă trebuie să fie supravegheați de medicii de familie, iar în caz de evoluție cu recidive frecvente – de gastroenterologi.

Obiectivele dispensarizării:

- depistarea la timp a bolnavilor cu patologia căilor biliare extrahepatice și a vezicii biliare, prin efectuarea examenului clinic profilactic în cadrul lucrătorilor de la întreprinderi și de la diverse instituții, cu întocmirea, în caz de necesitate, a documentației medicale;
- controlul medical regulat (cel puțin de 2-3 ori pe an), pentru investigarea în ansamblu: examen clinic, de laborator și instrumental;
- recomandarea tratamentului staționar sau balneo-sanatorial;
- informarea și educarea pacientului în ceea ce privește regimul alimentar, dauna fumatului, abuzului de alcool etc.

PROFILAXIA PRIMARĂ a colecistitei cronice acalculoase constă în efectuarea cercetărilor epidemiologice printre persoanele care prezintă factori de risc (alimentație neregulată, vibrație, alcool, substanțe toxice). O importanță deosebită capătă investigarea bolnavilor cu diabet zaharat, cu obezitate, cu anomalii ale vezicii biliare și ale căilor biliare extrahepatice.

Rezolvarea tratamentului colecistitei cronice acalculoase prin intervenție chirurgicală este foarte rar propusă și numai în prezența indicațiilor absolute.

Bibliografie

1. Baron RL, Tublin ME, Peterson MS., *Imaging the spectrum of biliary tract disease*. Radiol Clin North Am 2002; 1325-1354.
2. Burrell MI, Zeman RK, Simeone JF, et al: *The biliary tract: imaging for the 1990s*. AJR Am J Roentgenol 1991 Aug; 157(2): 223-33.
3. Kim MK, Strait RT, Sato TT.: *A randomized clinical trial of analgesia in children with acute abdominal pain*. Acad Emerg Med 2002 Apr; 9(4): 281-7.
4. Saini S.: *Imaging the hepatobiliary tract*. N Engl J Med 1997; 336: 1889-94.
5. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, et al.: *Revised estimates of diagnostic sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease*. Arch Intern Med 1994; 154: 2573-2581.
6. Singer AJ, McCracken G, Henry MC, et al.: *Correlation among clinical, laboratory and hepatobiliary scanning findings in patients with suspected acute cholecystitis*. Ann Emerg Med 1996; 28: 267-72.
7. Yap L, Wycherley AG, Morphett AD.: *Acalculous biliary pain: cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy*. Gastroenterology 1991 Sep; 101(3): 786-93.
8. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., *Холецистит* (Заболевания печени и билиарной системы) Санкт-Петербург, 2005, стр. 630-637.

COLECISTITA CRONICĂ CALCULOASĂ

În țările dezvoltate socio-economic, colecistita cronică calculoasă (CCC) se atribuie bolilor cu incidență înaltă (10-15% din populația adultă). La femei această patologie este de 2-3 ori mai frecventă (15-30%) decât la bărbați (10-18%). Incidența formării calculilor biliari sporește odată cu vârsta, ajungând la 30-40% după 50 ani. CCC este cunoscută din vremurile străvechi. Primii calculi biliari au fost depistați la mumiile egiptene, iar primele descrieri datează din secolul XIV-XVI. În ultimii ani are loc o creștere importantă a bolnavilor cu CCC, având în vedere și numărul mare al pacienților asimptomatici.

ETIOPATOGENIE. În etiologia CCC se determină un șir de factori de risc.

Factori nemodificabili: a) *sexul:* predomină sexul feminin din cauza administrării contraceptivelor, a nașterilor (estrogenii stimulează receptorii hepatici față de lipoproteină, ceea ce favorizează absorbția colesterolului din produsele alimentare și secreția în bilă); b) *vârsta* (predomină persoanele cu vârsta de 50-60 ani); c) *factorul genetic* (predispunere familială, anomalii congenitale ale vezicii biliare) și factorul etnic (indienii ce locuiesc în zonele de sud-est ale SUA, rasa caucasiană de pe insulele Japoniei).

Factori modificabili: a) *alimentația* (abuzul de grăsimi animale și de glucide ușor digerabile, insuficiența fibrelor alimentare, foamea, scăderea bruscă în greutate); b) *graviditatea;* c) *obezitatea;* d) *boli intestinale:* boala Crohn, rezecția intestinului subțire; e) *preparate medicamentoase* (estrogeni, contraceptive orale, clofibrat, octreotid, diuretice); f) *diabetul zaharat, acromegalia, hepatita cronică, ciroza hepatică;* i) *hipodinamia;* j) *hipotonia vezicii biliare;* h) *infecția* (bacteriile ce colonizează vezica biliară sunt implicate în deconjugarea acizilor biliari cu absorbția lor ulterioară, ca rezultat are loc micșorarea solubilității colesterolului).

Boala colelitiazică reprezintă un proces polistadial, care conține câteva

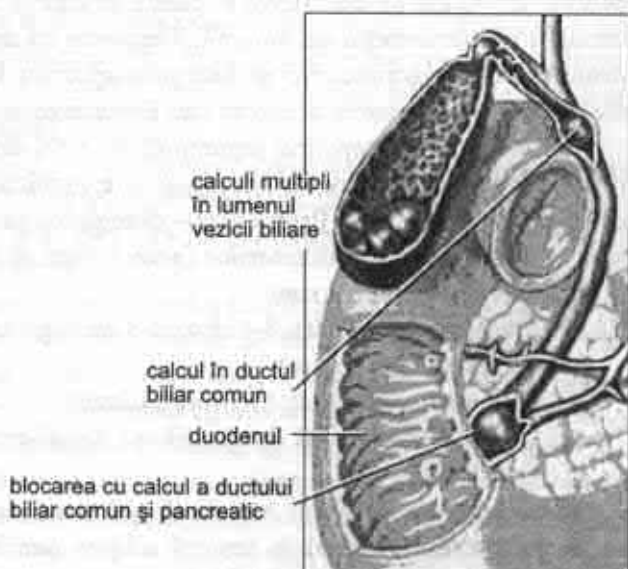


Fig. 1. Calculi în sistemul biliar

momente interdependente, în special: litogenitatea biliară cu starea funcțională a vezicii biliare, precum și prezența insuficienței biliare.

Litogeneza este un proces complex, care se desfășoară în condiții metabolice biliare diferite, în funcție de tipul de calculi: colesterolici sau pigmentari. Formarea bilei litogene exprimă un defect de solubilitate a colesterolului biliar, care provine preponderent din cel exogen (70%) și este puternic hidrofob. Colesterolul devine solubil numai prin formarea unor structuri cu lecitină și acizi biliari, substanțe ale căror molecule au un pol hidrofil și unul hidrofob (substanțe amfofile). Colesterolul se interpune între moleculele substanțelor amfofile și realizează vezicule unilamelare (colesterol și lecitină) sau mixte (care conțin în plus acizi biliari și apă), cu aspect discoidal. În condițiile depășirii acestei solubilizări micelare, bila devine suprasaturată în colesterol și acesta precipită sub forma cristalelor de colesterol.

Veziculele unilamelare, prin fuziune, agregare formează vezicule multilamelare care cristalizează în plăci birefringente de colesterol monohidrat. Colesterolul nonhidrat cristalizează sub acțiunea sărurilor biliare intens hidrofobe, sub formă de ace, arc, spirale, plăci unice sau agregate. Nucleația cristalelor de colesterol se produce în condițiile hipercolesterolbiliei, prin precipitarea acestora pe factori de nucleație: carbonat de calciu, celule epiteliale descuamate, pigmenți biliari, corpi bacterieni. În procesul de nucleație veziculară și de cristalizare al colesterolului un rol important revine hipersecreției glicoproteinelor mucinice hidrofobe, albuminelor și imunoglobulinelor M, G care favorizează aglomerarea unor cristale de colesterol în conglomerati și macroliți. Glicoproteinele au proprietate de legare, pe lângă colesterol, a bilirubinei și colecicinei. Mucina din bila veziculară reunește și menține cristalele de colesterol nucleate în cadrul microcalculilor, dezoxicolatul stimulând hipersecreția de mucină. Creșterea în dimensiuni a microcalculilor și formarea celor macroscopici se face prin apoziția de colesterol cristalizat pe cristale nucleate, regruparea acestora sau depunerea amorfă de fragmente cristaline.

Colelitiiza colesterolică reprezintă 70-80% dintre cazurile de litiază biliară. Inițial a fost înaintată *teoria micelară* care explica formarea colelitiizei colesterolice și includea 2 faze. Prima fază – dereglarea raportului dintre colesterolul din vezica biliară și a solubilizatorilor (acizi biliari și fosfolipide). Cauzele suprasaturării bilei cu colesterol sunt:

- majorarea activității β -hidroxil- β -metilglutaril-CoA-reductazei (obezitate, hipertrigliceridemie);
- diminuarea activității 7α -hidroxilazei;
- mărirea numărului de ApoB- și ApoE-receptori membranari (factorul ereditar);
- reducerea activității Acil-CoA-colesterol aciltransferazei;
- creșterea lipolizei în țesutul adipos periferic și accelerarea absorbției colesterolului în intestin;
- micșorarea conținutului de acizi biliari.

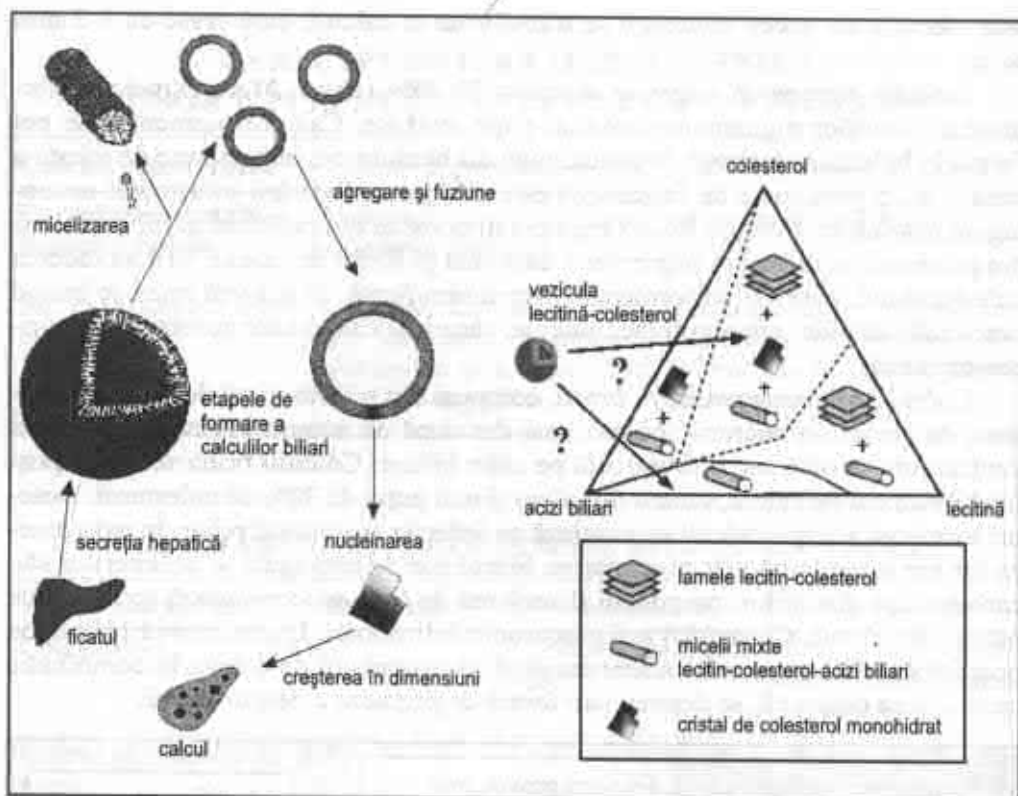


Fig. 2. Formarea calculilor biliari

Reducerea conținutului de acizi biliari poate fi indusă de: 1) dereglarea sintezei de acizi biliari în ficat (reducerea activității 7 α -hidroxilazei); 2) modificarea circulației enterohepatice; 3) accelerarea eliminării acizilor biliari din organism (dereglarea absorbției în intestinul subțire).

A doua fază – bila saturată cu colesterol se cristalizează, formându-se cristale de colesterol monohidrat, ulterior agregate în microliți. Dar, teoria expusă mai sus are o serie de neajunsuri. În primul rând, ea nu explică rolul cristalizării colesterolului în stadiile inițiale ale litogenezei.

Ulterior a fost înaintată **teoria veziculară** a colelitiazei colesterolice, în conformitate cu care dezvoltarea calculilor depinde de încă un factor, și anume modificarea structurii fosfolipidelor din componența veziculelor. În bila litogenă precipitarea colesterolului are loc din contul aglomerării și agregării veziculelor, care inițial formează structuri cristalolichidiene, apoi cristale de colesterol. Ca o condiție de bază în dezvoltarea colelitiazei colesterolice apare staza biliară, dependentă în mare parte de starea sistemului nervos, de factori hormonal (colecistokinină).

În cazul funcționării normale a vezicii biliare, microliții pot fi evacuați în intestin, dar la pacienții cu afecțiuni ale tractului gastrointestinal, funcția motorie

este afectată, de aceea microliții se transformă în calculi, care cresc cu 1-2 mm pe an.

Calculii pigmentați negri se atestă în 10-20% cazuri. Mecanismele de formare a calculilor pigmentați sunt mai puțin studiate. Calculii pigmentați se pot forma la bolnavii cu ciroză hepatică, maladii hemolitice, la persoane de vârstă a treia. Cauza principală de litogeneză este majorarea formării bilirubinei neconjugate insolubile. Calculii biliari pigmentați constau din polimeri ai bilirubinei și din produsele scindării ei (dipirolen), carbonat și fosfat de calciu, fără includerea colesterolului, care inițial formează o rețea ramificată. În această rețea se includ mucopolizaharide, glicoproteine, mucine, săruri de calciu care construiesc matricea organică.

Calculii biliari pigmentați bruni, compuși din bilirubinatul de calciu, se găsesc, de obicei, în ducturile biliare, mai des după un anumit interval de la intervenția endoscopică sau chirurgicală pe căile biliare. Calculii bruni sunt compuși din bilirubinat de calciu, stearat de calciu și mai puțin de 30% de colesterol. Desori formarea acestor calculi se asociază cu infecția și sepsisul biliar. În patogeniza lor are importanță atât precipitarea bilirubinei neconjugate și polimerilor săi, carbonaților, fosfaților, precum și disocierea de beta-glucoronidază (produsă de bacteriile: *E.coli*, *Clostridii*) a diglucoronid bilirubinei. Diglucoronid bilirubina poate fi scindată și pe cale nefermentativă. Bilirubinatul de calciu, în combinație cu matricea organică, se depune sub formă de pigment cafeniu-verzui.

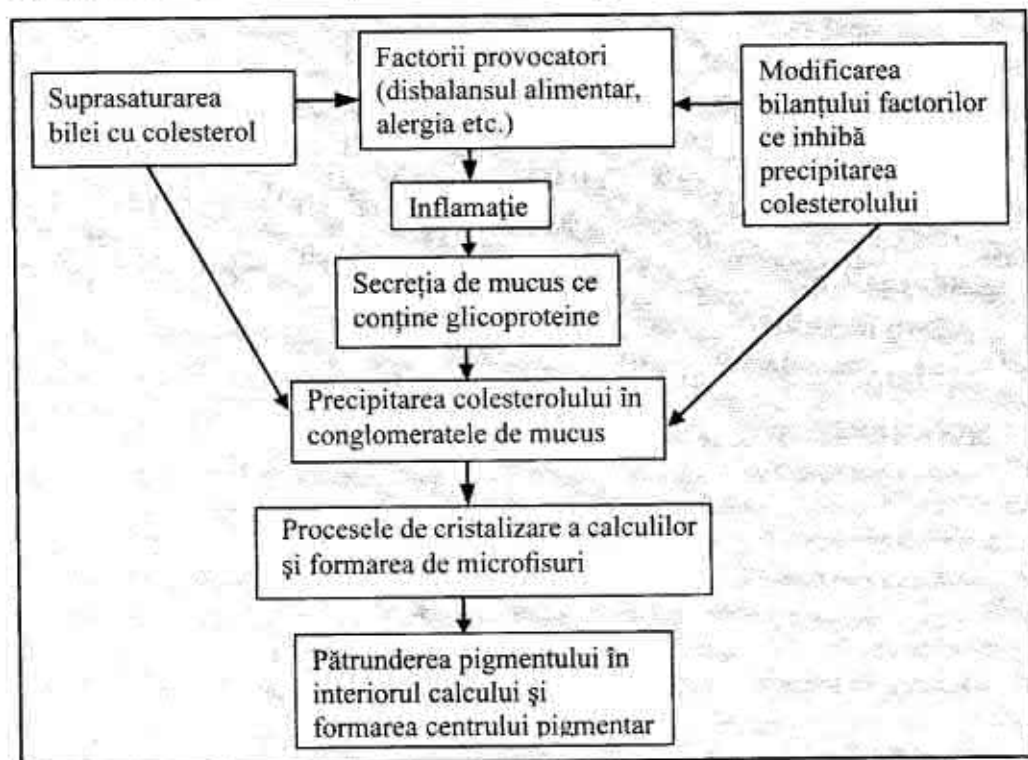


Fig. 3. Patogeneza colelitiazei (A. M. Zaprudov, A. Haritonov, 2002)

Tabelul 1

**CARACTERISTICA ETIOPATOGENICĂ
A UNOR TIPURI DE CALCULI BILIARI (I. Leșner, 2001)**

Calculi colesterolici	Calculi pigmentați negri	Calculi pigmentați bruni
Dereglarea metabolismului lipidic	În hemoliză, ciroza hepatică, vârsta înaintată	Infecția căilor biliare
Suprasaturarea bilei cu colesterol	Creșterea formării bilirubinei insolubile, polimerilor bilirubinei și a dipirolenei, matricei organice	Acumularea bilirubinei insolubile cu formarea de bilirubinat de calciu, matricea organică

Tabelul 2

CARACTERISTICA CALCULILOR BILIARI LA ADULȚI

Tipul calculului	Frecvență	Localizare	Compoziție
Colesterolici	70-90%	Vezica biliară, coledoc	70% – colesterol, săruri de calciu, mucine, proteine
Calculi pigmentați negri	5-30%	70% – calculi radiologic pozitivi în vezica biliară	Pigment negru, mucină, proteine, bilirubinat de calciu
Calculi pigmentați bruni	60% din calculii coledocului, după intervențiile chirurgicale	60% - în coledoc	Predomină bilirubinații de calciu, mai puțin de 30% – colesterol

Sladjul biliar este un stadiu intermediar în formarea diferitor tipuri de calculi. Prevalența sladjului biliar în cadrul populației generale (datele USG) este de circa 1,7-4% cazuri.

În funcție de substanța predominantă în compoziție, distingem următoarele forme ale sladjului biliar:

- prevalarea cristalelor de colesterol monohidrat în îmbinare cu mucinele;
- prevalarea compușilor de calciu;
- predominarea granulelor de pigment, ce conțin bilirubină.

După datele ultrasonografice (specificitatea USG în depistarea sladjului biliar este de 96%, iar sensibilitatea – 13-65%), se determină tipuri diverse de sladj biliar:

- un concentrat din particule hiperecogene (76%), mai frecvent se stabilește la persoane de vârstă tânără, pe fundalul colecistului indemn, mai rar în prezența colesterozei, colecistitei;

- bilă econeuniformă cu conglomerate (10-12%), mai frecvent la femei de vârstă medie, la 2/3 dintre bolnavi dezvoltându-se pe fundalul colesterozei, la 1/3 – al colecistitei.
- bilă gelatinoasă (12%), mai frecvent se depistează la vârstnici și în 1/2 cazuri se dezvoltă pe fundalul colesterozei.

Formarea acestui sindrom are loc în prezența unor modificări importante în compoziția biochimică a bilei, care relevă creșterea litogenității ei. Complicații ale slădjului biliar pot fi: colica biliară, pancreatita biliară, pancreatita acută purulentă, vezica biliară „afuncțională”.

MORFOPATOLOGIE. *Calculii colesterolici* pot fi unici sau multipli, au o culoare galben-verzuie, formă rotundă sau ovală și dimensiuni între 1mm și 4-5 cm. Suprafața lor este netedă, calculii sunt friabili și se fărâmă prin presare, dar plutesc în mediul apos. Pe secțiune au o structură cristalină, cu dispoziție radiară, uneori cristalele de colesterol fiind aranjate în adevărate cordoane orientate dinspre centru către periferie. Calculii colesterolici sunt radiotransparenți.

Impregnarea *calculilor pigmentari* cu un pigment melaninic, provenit din mastocitele peretelui vezicii biliare, le conferă culoarea neagră. Calculii pigmentari sunt de dimensiuni mici, nu depășesc 10 mm, multipli, au suprafața netedă și consistență crescută (negri) sau sunt friabili (bruni). Calculii pigmentari sunt radioopaci.

Calculii micști reprezintă 80-82% din totalul calculilor, sunt formați din colesterol, bilirubină și carbonat de calciu în cantități diferite. Calculii sunt totdeauna multipli, au o culoare galben-brună, formă poliedrică.

Vezica biliară în litiază colecistică poate fi normală morfologic, cu modificări reduse sau puternic remaniată, prin leziuni inflamatorii, degenerative sau proliferative benigne, în funcție de prezența sau de absența unor procese infecțioase sau a iritației mecanice directe.

TABLOU CLINIC. 70-80% dintre cazurile de colecistită cronică calculoasă evoluează asimptomatic timp de mai mulți ani (calculii „muși”). Prezența acestor calculi este depistată ocazional, la unele examene instrumentale (examenul ultrasonografic sau radiologic al cavității abdominale), care au fost efectuate pentru alte patologii ale organelor cavității abdominale.

Litiază biliară devine manifestă clinic când un calcul migrează în canalul cistic, producând o obstrucție și procese inflamatorii la aceste nivele. În evoluția CCC se evidențiază două perioade:

- preclinică – la persoanele cu predispoziție ereditară sau care în decursul vieții au dobândit un defect în metabolismul colesterolului, acizilor biliari și al fosfolipidelor; acest stadiu este dificil de depistat, precum și de tratat;
- clinică, care evoluează în patru stadii.

Stadiul de dereglare a proprietăților fizico-chimice biliare. În acest stadiu lipsesc simptomele clinice, iar diagnosticul este precizat pe baza cercetării

bilei veziculare, în care se depistează „fulgii” colesterolici, cristale și precipitate (porția B). Analiza biochimică a bilei veziculare relevă: creșterea concentrării colesterolului, scăderea conținutului de acizi biliari și de fosfolipide. Indicele de litogeneză este pozitiv. La colecistografie și sonografie nu se depistează prezența calculilor în vezica biliară. Acest stadiu poate dura câțiva ani.

Stadiul latent (asimptomatic) se caracterizează prin aceleași modificări fizico-chimice ca în primul stadiu, dar cu formare de calculi. În acest stadiu, pe lângă modificările fizico-chimice apar și alți factori patogenetici: staza biliară, inflamare, afectarea mucoasei vezicii biliare cu dereglarea permeabilității pentru acizii biliari, dereglarea circulației enterohepatice a acizilor biliari etc. Diagnosticul este precizat de examenul ultrasonografic și colecistografie (perorală și intravenoasă). La colecistografie deseori se depistează calculi mobili (mai des microliți), schimbări de formă și de dimensiuni a vezicii biliare, micșorarea funcției de concentrare și motorie. La examenul ultrasonografic mai sunt vizualizate dimensiunile concrementului și grosimea pereților vezicii biliare.

În **stadiul bolii colelitiazice** (dimensiunea macroliților > 5 cm) apare o clinică evidentă cu sindrom duror pronunțat, repetat, apariția colicii biliare și obturației (este un stadiu chirurgical).

Colica biliară reprezintă o durere foarte acută, care durează de la 2 până la 6 ore și mai mult, în majoritatea cazurilor durerea este permanentă, dar intensitatea ei variază. Durerea se localizează în hipocondrul drept cu iradiere în regiunea subscapulară dreaptă, regiunea cervicală dreaptă. Durerea este însoțită deseori de febră, frison, transpirații, grețuri, vomă cu conținut biliar, care nu ameliorează starea. Mai des, colica biliară apare după folosirea unei mese copioase, cu conținut bogat în grăsimi animale sau bucate prăjite, ouă, frișcă, creme, alcool sau băuturi gazoase. Durerea poate fi provocată și de ridicarea greutăților, de efort fizic intens. Accesele dureroase, de obicei, apar seara sau noaptea. În timpul accesului bolnavul are o față suferindă, își ia o poziție în decubit dorsal sau drept, flexând gambele și aducând genunchii spre abdomen. În poziția de decubit stâng durerile se intensifică.

La palpare superficială se determină meteorism abdominal, sensibilitate în regiunea localizării vezicii biliare, defans muscular în epigastru și hipocondrul drept, poate să se palpeze vezica biliară mărită (simptom *Courvoisier-Terrier*). Se depistează simptome vezicale pozitive (*Ortner, Mussy, Murphy, Kehr*), precum și zonele de hiperestezie *Zahariin-Head*. În unele cazuri, după accesul dureros, crește temperatura corporală (subfebrilitate), frison moderat, sclere subicterice, ceea ce ne vorbește despre prezența infecției în vezica biliară. Dacă febra se menține mai mult timp, iar frisoanele se repetă, posibil s-au dezvoltat complicații.

Manifestările clinice apărute în acest stadiu sunt dependente de localizarea calculilor biliari, de dimensiunile și de cantitatea lor, de gradul de inflamare al vezicii biliare, de schimbările reactive ale organelor adiacente. Calculii care se află în corpul sau fundul vezicii biliare nu dezvoltă o clinică pronunțată, dar,

odată pătrunși în colul vezicii biliare (obturând-o), dezvoltă *colica biliară*. Obturarea poate fi temporară și calculul biliar se reîntoarce în vezica biliară sau în canalul vezical unde poate să rămână sau trece în coledoc. La dimensiuni mici ($d < 0,5$ cm) calculul poate trece în duoden și să se elimine cu masele fecale sau rămâne în ductul biliar comun provocând obturația completă sau parțială. În aceste cazuri, bila vezicală practic întotdeauna se infectează, dezvoltând ulterior colecistita acută, cu dureri pronunțate în hipocondrul drept, semne de intoxicație (hipotensiune, febră, frison, tahicardie). În analiza sângelui se depistează: leucocitoză, cu devierea formulei spre stânga. De asemenea, poate să se dezvolte colecistita cronică, care în perioadele de acutizare poate să nu se manifeste prin colică biliară. Durerea din hipocondrul drept poate avea și caracter surd, continuu, de intensitate moderată, periodică. După primul puseu, colica biliară poate recidiva timp de 2 ani în 40% cazuri. O serie de autori disting *colica biliară* de *durerea biliară* (Fronm H., 1998). *Durerea biliară* se localizează în epigastru și hipocondrul drept, apare, de obicei, în timpul nopții, este urmată de greață, vomă, transpirații, durează circa 30 min, după care dispare treptat. Posibil, durerea biliară este varianta abortivă a colicii biliare. La bolnavi în acest stadiu apar și simptome nespecifice: cefalee, intoleranța alimentelor grase, pirozis, senzație de greutate în hipocondriul drept, prurit, meteorism, constipații sau diaree.

Stadiul IV – stadiul complicațiilor: colecistita acută, hidropsul și empiemul vezicii biliare, colecistita emfizematoasă, flegmonul peretelui vezicii biliare, abcesul lojei vezicii biliare, abcesul hepatic, perforarea acută, pancreatita biliară cu pancreonecroză, cancerul vezicii biliare, colangita, fistulele veziculo-intestinale și coledoco-duodenale, papilita stenozantă și stenoza cicatrizantă a papilei duodenale majore, hepatita biliară reactivă.

DIAGNOSTIC. În formele necomplicate ale CCC, în perioada de remisiune, datele obiective, de laborator și instrumentale sunt în limite normale. În evoluția îndelungată și nefavorabilă a CCC apar simptome dureroase în partea dreaptă a corpului localizate extrasegmentar zonelor de inervare a sistemului biliar: orbitală (s. Bergmann), occipitală (s. Jonás), cervicală (s. Mussy), interscapulară (s. Haritonov), femurală (s. Lapinskii), plantară (în dorsul plantei drepte), ceea ce este caracteristic pentru sindromul iritativ vegetativ drept reactiv. În perioada de acutizare apar și simptome iritative (Murphy, Lepehne, Ortner, Aizenberg-2, Kehr). După accesul de colică biliară la bolnavi se pot determina indici crescuți ai ALT, AST, fosfatazei alcaline, GGTP. Aceste dereglări sunt prezente, probabil, din cauza creșterii presiunii în ductul biliar comun, provocat de spasmul muscular sau de tranzitul unui calcul. De obicei, după o săptămână de la colica biliară schimbările date dispar.

Diagnostic instrumental. Un rol important îl are examenul ecografic, care estimează starea vezicii biliare și ducturilor biliare intra- și extrahepatice (tab. 3).

Tabelul 3

INDICII NORMALI ULTRASONOGRAFICI AI CĂILOR BILIARE

Vezica biliară	
pe nemâncate	lungimea 7-10 cm
	lăţimea şi adâncimea 5 cm
	grosimea peretelui 3-4 mm
	volumul* maxim 60 ml
	lumenul anecogen
după alimentare	volumul se micşorează cu 30%
	grosimea peretelui 3-8 mm
Ducturile biliare (diametrul)	
coledocul	2-8 mm
persoanele în vârstă	6-9 mm
după colecistectomie	2-9 mm

* - volumul este evaluat după formula: vol = lungimea x lăţimea x adâncimea

Criteriile conform cărora atestăm prezenţa calculilor în vezica biliară la examenul ultrasonografic sunt : prezenţa ecostructurilor dure, mobilitatea calculului, umbra sonografică posterior calculului. În colecistite peretele vezicii biliare se îngroaşă >4 mm şi devine pluristratificat. Formaţiunile anecogene ale peretelui vezicii biliare sunt abcesele (flegmoanele peretelui, care se pot răspândi în ţesutul hepatic, fiind vizualizate ca zone hepatice anecogene). În hidropsul vezicii biliare se constată o vezică biliară de dimensiuni mari cu conţinut anecogen.

Clişeu panoramic ne oferă informaţii despre prezenţa calculilor calcificaţi, „bila calcică”, „vezicula de porţelan”, colecistita emfizematoasă, starea după papilotomie (aerobilia).

Colecistografia şi colangiografia perorală şi intravenoasă confirmă diagnosticul colecistitei cronice calculoase. Colecistografia perorală (fig. 4) se recomandă mai frecvent în cazurile de suspiciune la prezenţa calculilor în vezica biliară, iar metoda intravenoasă – la prezenţa calculilor în căile biliare intrahepatice.



Fig. 4. Colecistografia perorală în colecistita cronică calculoasă

Tomografia computerizată are avantajul că pe lângă posibilitățile sonografi-ei poate să determine și gradul de calcificare al calculilor biliari, fapt care are o mare importanță pentru soluționarea problemei de dizolvare, cu utilizarea acidului xeno- sau ursodezoxicolic sau cu aplicarea litotripsiei. Tomografia computerizată poate să ofere informații despre prezența calculului în vezica biliară și în cazul îngroșării peretelui, în prezența gazelor în intestin, poate depista abcesul în loja vezicii biliare, fistule veziculo-intestinale etc.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă este o metodă importantă în depistarea calculilor biliari care obturează coledocul, în cazul de diferențiere între colecistita cronică calculoasă și cancerul vezical sau al zonei pancreatoduodenale. În caz de suspexie a calculilor în ducturile biliare, se poate recurge la *colangiografia transhepatică percutanată*. Pentru estimarea funcției motorii a vezicii biliare se utilizează *colecistografia radionucleară* (cu administrarea i/v a colecistochininei). Prin această metodă se poate determina fracția de ejecție biliară (peste 5 min. de la administrarea preparatului), care în mod normal reprezintă 70%, iar în CCC – 40%, constituind o indicație pentru colecistectomie.

EVOLUȚIA NATURALĂ a litiazei biliare are un caracter variabil și dificil de prevăzut. Forma asimptomatică de boală, de regulă, își menține latența clinică o perioadă îndelungată de timp. În primii 5-6 ani din momentul diagnosticării numai 10-20% dintre aceste cazuri devin clinic simptomatice. Posibilitatea apariției manifestărilor clinice caracteristice pare să se diminueze proporțional odată cu mărirea perioadei de latență clinică, de obicei, peste 15 ani, dar riscul crește în cazul calculilor de mici dimensiuni. Aceștia se mobilizează și migrează ușor, ducând la apariția fenomenelor obstructive canaliculare. Apariția complicațiilor litiazei, unele cu risc vital prin însăși gravitatea lor, imprimă însă un prognostic nefavorabil bolii de fond. Vârsta înaintată, diabetul zaharat, preexistența sau dezvoltarea unei insuficiențe multiple de organ (cardiacă, hepatică, renală, respiratorie) reprezintă factori de risc, inclusiv în ceea ce privește oportunitatea anumitor metode terapeutice.

TRATAMENT. Obiectivele tratamentului sunt (Харитонов А., 1998):

- prevenirea migrării calculilor și a complicațiilor legate de migrarea lor;
- terapia litolică;
- lichidarea schimbărilor metabolice.

În primul stadiu al CCC, în prezența bilei litogene în vezica biliară se recomandă micșorarea sintezei și a secreției colesterolului și majorarea sintezei și secreției acizilor biliari. Aceste obiective pot fi soluționate prin administrarea dietei adecvate (fructe, legume, târâte de grâu, micșorarea cantității de grăsimi animale), indicarea colereticeilor, colekineticelor, fizioprocedurilor. În stadiul II (latent), în prezența microlitiazei se impune soluționarea problemei de dizolvare a calculilor biliari (xenoterapia).

Xenoterapia se aplică în tratamentul calculilor care nu contrastează radiologic, cu diametrul < 5 mm.

Indicațiile xenoterapiei:

- prezența calculilor colesterolici puri (radionegativi) multipli sau solitari;
- vezica biliară funcțională, ce se umple cu preparatul de contrast;
- volumul calculilor < 30% din volumul vezicii biliare;
- vechimea calculilor < 2-3 ani, deoarece în calculii vechi sunt multe săruri minerale care împiedică dizolvarea lor;
- imposibilitatea colecistectomiei la persoanele cu vârsta înaintată, cu boli asociate grave;
- lipsa obezității;
- lipsa tabloului clinic pronunțat al CCC.

Contraindicații:

- prezența calculilor radiopozitivi;
- prezența calculilor în coledoc;
- vezică biliară "afuncțională";
- calculi biliari de dimensiuni mari ($d > 5$ mm);
- proces inflamator în vezica biliară și în căile biliare;
- accese frecvente de colică biliară;
- coleastăz intrahepatică;
- hepatită activă cu creșterea activității aminotransferazelor serice;
- insuficiență hepatică;
- ulcer gastroduodenal;
- afectarea pancreasului, intestinului; sindromul diareic;
- afectare renală;
- graviditatea;
- anemie hemolitică;
- diabet zaharat.

Preparatele utilizate în xenoterapie sunt *acidul chenodeoxicolic (xenofalc)* - 15 mg/kg/zi, sau *acidul ursodeoxicolic (ursofalc, ursosan)* - 8-13 mg/kg/zi. Dacă preparatele se combină, dozele se micșorează până la 6-8 mg/kg masă corp pe zi pentru fiecare preparat. La combinarea preparatelor efectul curativ se majorează. Cura de tratament este de la 6 luni până la 2 ani. Efecte adverse: diaree, creștere neînsemnată și tranzitorie a activității ALT, AST. Eficacitatea terapiei - 40-60%.

Dizolvarea directă, mai rapidă a calculilor biliari se poate obține prin administrarea unui dizolvant puternic direct în vezica biliară, folosind calea percutană transhepatică sau prin cateterizarea vezicii biliare. Cu acest scop în vezica biliară se introduce un cateter special, prin care se toarnă de mai multe ori *eter metilertbutilic*. Se recomandă a administra în vezica biliară 5-10 ml de această soluție, se menține 3-5 min, după care se elimină și se administrează o nouă porție, repetând perfuzia multiplă a vezicii biliare, timp de 4-6 ore, controlând procesul de dizolvare prin ecografie. Această metodă poate fi utilizată și în cazul dizolvării fragmentelor de calculi colesterolici rămase în vezica biliară după litotripsie.

Efectele adverse ale dizolvării directe sunt: senzații dureroase, manifestări dispeptice, pătrunderea bilei în duoden în timpul procedurii, ce poate induce apariția duodenitei, hemolizei, apariția mirosului de eter în expir, hemobilia, febra, majorarea activității ALT, AST, abcesul hepatic etc.

Dizolvarea calculilor biliari pigmentați bruni ai vezicii biliare actualmente este imposibilă, de aceea se folosesc metode chirurgicale. În cazul calculilor biliari complecși (ce conțin colesterol, acizi biliari, bilirubinat de calciu) a fost încercată utilizarea unui dizolvant combinat, constituit din *dimetilsulfoxid* și *eter metiltertbutilic*, în raportul 7 : 3.

În cazul ineficienței tratamentului medicamentos, precum și în cazul existenței contraindicațiilor pentru tratament chirurgical se poate utiliza încă o metodă nechirurgicală – *litotripsia extracorporală* cu diverse aparate pentru litotripsie: electrohidraulice, electromagnetice, cu laser, cu ultrasunet, care generează unde ce asigură fragmentarea calculilor biliari.

Criteriile de selecție pentru litotripsia extracorporală sunt:

- prezența simptomelor clinice ale CCC;
- calculi solitari radionegativi cu dimensiuni mai mici de 2 cm;
- prezența câtorva calculi (2-3) cu dimensiuni de până la 1 cm;
- vezică biliară funcțională.

Criterii de excludere din litotripsia extracorporală:

- particularitățile calculilor (mai mari de 1,5 cm în diametru, radiopozitivi, multipli, volumul calculilor depășește 50% din volumul vezicii biliare);
- particularitățile vezicii biliare (afuncțională, colecistită acută, vezică „de porțelan” etc.);
- modificările hepatice (hepatită acută sau cronică, ciroză hepatică);
- alte contraindicații (colici biliare frecvente, graviditate, ulcer gastroduodenal, tulburările coagulării sangvine, terapie anticoagulantă, anevrism sau chist în direcția axei undei etc.).

Efecte adverse ale litotripsiei extracorporale: dureri nespecifice (20-50%), colici biliare (15-35%), fenomene ale colecistitei (până la 15%); mai rar: hematurie, coleastăz, necesitatea ulterioară a colecistectomiei sau papilotomiei endoscopice.

În paralel cu litotripsia se efectuează un tratament cu preparate ce conțin acizi biliari în doza de 10-12 mg/kg corp în zi. Administrarea lor se inițiază cu 1 lună până la litotripsie și se prelungește încă 2-3 luni după efectuarea litotripsiei (până la dizolvarea completă a fragmentelor de calculi sau până la eliminarea lor în duoden). Eficacitatea litotripsiei atinge 80% în cazul calculilor solitari cu dimensiuni până la 2 cm. Dar, peste 5 ani, la o treime dintre bolnavi se depistează recidiva calculilor biliari.

În lipsa eficacității, în cazul contraindicațiilor sau refuzului tratamentului medicamentos de către pacient se recurge la înlăturarea chirurgicală a calculilor

biliari. Actualmente se folosesc următoarele metode chirurgicale: colecistectomia standard; colecistectomia laparoscopică; colecistolitotomie; colecistostomie.

Colecistectomia standard (deschisă). Colecistita cronică calculoasă asimptomatică nu reprezintă indicație pentru colecistectomie. Indicațiile pentru colecistectomie se divizează în indicații funcționale și indicații morfologice.

Indicațiile funcționale:

- colici biliare frecvente (până la 4-5 ori pe an);
- accese dureroase rare, dar cu simptome de icter obturațional;
- calculi biliari în prezența coledocului dilatat;
- calculi biliari în asociere cu vezică biliară afuncțională;
- accese rare, dar în perioada dintre accese se menține o astenie generală și manifestări caracteristice dischineziilor vezicii biliare.

Indicații morfologice:

- prezența unui calcul de dimensiuni mari (> de 2 -3 cm), în lipsa manifestărilor clinice;
- prezența calculilor multipli care pot provoca obstrucția ductului biliar;
- coledocolitiază;
- necesitatea de a exclude cancerul vezicii biliare;
- asocierea pancreatitei reactive;
- hidropsul vezicii biliare;
- formarea fistulelor veziculo-intestinale.

Colecistectomia laparoscopică, implementată în practica medicală din 1985, este considerată „standardul de aur” în tratamentul litiazei biliare. Indicațiile și contraindicațiile pentru colecistectomia laparoscopică sunt reflectate în tab. 4.

Tabelul 4

INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII PENTRU COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICĂ

Indicații	Contraindicații relative	Contraindicații absolute
Calculii vezicii biliare manifestați prin simptome clinice	Colecistita acută Calculi ai ductului biliar comun Obezitate gr III	Maladii decompensate cardiovasculare și ale sistemului respirator Hipertensiune portală
Colecistita cronică cu evoluție simptomatică	Operații abdominale în antecedente Vezica biliară sclerozată Vezica „de porțelan” Empiemul vezicii biliare Hernii diafragmatice	Ocluzie intestinală Peritonită Infecții ale peretelui abdominal Colangită acută Pancreatită acută Colangiocarcinom

Complicații serioase după colecistectomia laparoscopică sunt lezarea pereților ducturilor biliare, a vaselor sangvine și intestinului. Tratamentul acestor complicații este chirurgical.

Avantajele colecistectomiei laparoscopice sunt: traumatizare minimă operatorie, utilizare minimă de analgezice, reabilitare postoperatorie rapidă, lipsa sindromului doli în timpul operației, durata spitalizării scurtă. După colecistectomia laparoscopică se recomandă xenoterapia, cu scop de prevenire a recidivei de colecistită calculoasă (câte 250 mg de acid ursodeoxicolic seara, timp de 6 luni). Colecistectomia nu se recomandă a fi efectuată cu scop profilactic purtătorilor de calculi „muți”.

Colecistostomia se utilizează pentru drenarea temporară a vezicii biliare, cu scop de decomprimare a vezicii biliare în colecistita acută, când este imposibilă efectuarea colecistectomiei standard. De obicei, peste 9-6 săptămâni se efectuează colecistectomia electivă. Neajunsurile acestei metode sunt: necroza peretelui vezicii biliare, perforația, hemoragia și scurgerea de bilă.

Bolnavilor cu risc chirurgical înalt se poate efectua *papilotomia endoscopică* cu introducerea unei sonde prin canalul vezical în vezica biliară, care temporar ameliorează starea bolnavului.

În caz că pacientul refuză categoric intervenția chirurgicală sau sunt prezente contraindicații absolute pentru înlăturarea chirurgicală a calculilor biliari se recurge la tratament conservator.

Algoritmul de diagnostic și tratament al colecistitei cronice calculoase este reflectat în *fig. 5*.

Tratamentul colicii biliare se inițiază cu M-colinoblocanți neselectivi: *atropină sulfat* (0,1% 1 ml), *buscopan* (20 mg, 1 ml), *platifilină hidrotartrat* (2% 1 ml). Dacă efectul lor este slab, ele se pot asocia cu spasmolitice miotrope: *papaverina hidrohlorid* 2% 2,0 ml, *drotaverina (no-șpa)* 2% 2,0 ml s/c sau i/m de 2 ori pe zi. Dacă efectul antalgic este slab, se pot administra analgezice: *spazgan* 5,0 i/m, *baralgină* 5,0 i/m, *plenalgină* 5,0 i/m etc. În unele cazuri, când durerile se mențin în pofida administrării analgezicelor descrise mai sus, se pot administra analgezice-narcotice: *promedol* 2% 1,0 s/c sau i/v.

Nu se recomandă administrarea *morfinei*, fiindcă provoacă spasmul sfinctelui Oddi.

Dintre preparatele analgezice se utilizează și soluția de *metamizol de sodiu (analgină)* 50% 2-4 ml i/v sau i/m, care posedă atât efect antalgic, cât și efect antiinflamator moderat (inhibă sinteza prostaglandinelor). Sunt posibile efecte adverse: reacții alergice (erupții cutanate sau, foarte rar, șoc anafilactic), infiltrații locale. Acest preparat este contraindicat în insuficiență hepatică și renală, maladii hematologice, hipersensibilitate individuală către preparat, graviditate.

În caz de necesitate se poate administra *tramadolul*, care are proprietatea de a inhiba receptorii opioizi, stimulând sistemul noradrenergic (inhibă recaptarea noradrenalinei), în același timp nu inhibă activitatea cardiorespiratorie. Efectul

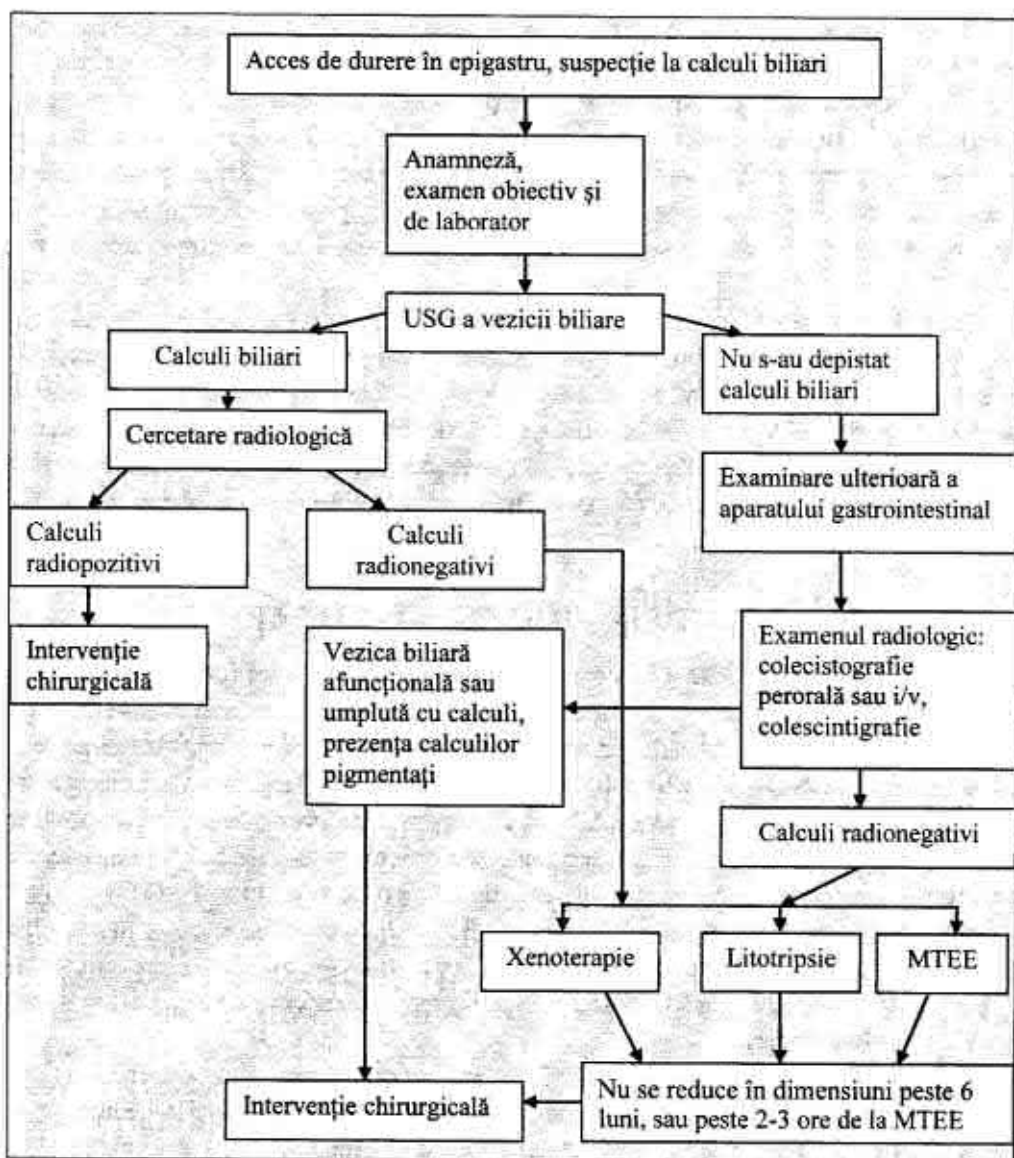


Fig. 5. Algoritm de diagnostic și tratament al colecistitei cronice calculoase (MTEE – litogeneză directă cu eter metiltertbutilic)

antalgic apare rapid și se menține câteva ore. În prezența colicii biliare preparatul tramadol se indică câte 50-100 mg s/c, i/m sau i/v. Efecte adverse: greață, vomă, hipotonie ortostatică, tahicardie, rareori – colaps.

În calitate de preparate care micșorează spasmul sfincterului Oddi pot fi administrate: soluția de *eufilină* 2,4% 5,0 i/v, colespasmoliticul *himecromon (odeston)* 200-400 mg în zi, timp de 7-10 zile. Efecte adverse: cefalee, dureri abdominale, diaree. Contraindicații: ulcerul gastroduodenal.

Tratamentul sladjului biliar. În cazul sladjului biliar se recomandă administrarea *acidului ursodeoxicolic*, în doza de 10 mcg/kg, în cure prelungite. Alt preparat recomandat este *hepabene*, preparat combinat din plante. Acțiune farmacologică: sporește cantitatea secretului biliar în condițiile eliminării scăzute și micșorează cantitatea secreției la eliminarea crescută a acestuia, posedă efect spasmolitic cu ameliorarea fluxului de bilă în intestin, posedă efect hepatoprotector, antioxidant, stimulează sinteza proteică, favorizează regenerarea hepatocitelor.

La bolnavii cu sladj biliar primar depistat tratamentul cu acid ursodeoxicolic sau hepabene se indică pentru 1 lună (tratament de probă), după care se examinează dinamica sladjului biliar; dacă este dinamică pozitivă se indică tratament până la dispariția sladjului. Bolnavii care au avut efect pozitiv după tratament trebuie să fie supravegheați, efectuându-se controlul ultrasonografic o dată la 6 luni – primul an, apoi o dată în an. În caz de recidivă a sladjului biliar se recomandă o cură repetată de tratament.

CALCULII DUCTULUI BILIAR

Calculii care migrează din vezica biliară în coledoc sunt, de obicei, calculi colesterolici, iar cei care se formează direct în coledoc sunt, mai frecvent, pigmențați, fiind compuși din bilirubinat de calciu. Calculii pigmențați bruni se formează primar în ducturile biliare în cazul pacienților europeni, iar la asiatici acești calculi pot fi depistați și în vezica biliară. Frecvența calculilor “muți” ai ducturilor biliare este greu de a fi stabilită, deoarece, de obicei, acești calculi se depistează ocazional. La pacienții cu vezica biliară intactă predomină manifestările clinice ale coledocolitiazii. În multe cazuri peste 2-3 zile de la colecistectomie la pacienți apar manifestări ale coledocolitiazii, datorită posibilității migrării intraoperatorii a calcului din vezica biliară în coledoc sau din cauza neidentificării coledocolitiazii în timpul operației.

MANIFESTĂRILE CLINICE ale coledocolitiazii sunt: durerile de tip colică, febră, frisoane, icter mecanic (obstructiv), manifestări clinice ale pancreatitei (fig. 6). Icterul obstructiv determinat de coledocolitiază este asociat cu sindromul dolo, cauzat de procesul inflamator în zona coledocopancreatoduodenală. Calculii de dimensiuni moderate pot migra în orificiul ductului pancreatic, provocând pancreatita. Durerea din coledocolitiază deseori amintește de durerea proprie colecistitei, cu localizare în pătratul drept superior abdominal sau în epigastru. Dar durerea locală în coledocolitiază este mai pronunțată. Deseori, în clinica coledocolitiazii se asociază colangita cu triada clasică Charcot (durere abdominală, febră, icter). În clinica coledocolitiazii pot să se prezinte și manifestări infecțioase, favorizând dezvoltarea sepsisului colangiogen (febră hectică, frisoane, șoc septic). Astfel de complicații impun intervenția chirurgicală urgentă pentru deblocarea căilor biliare.

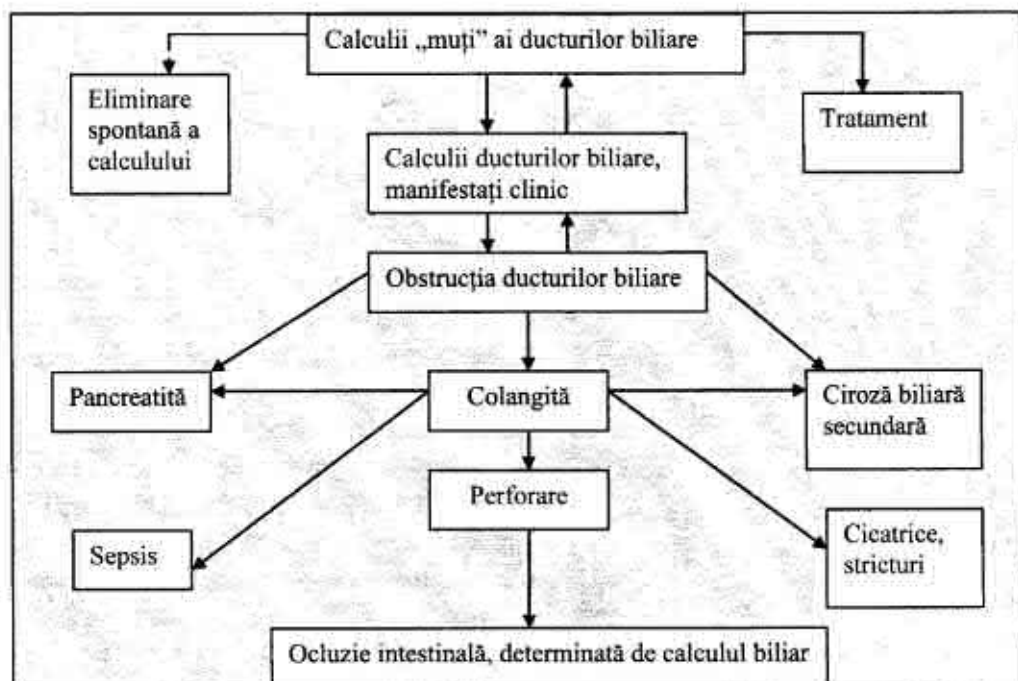


Fig. 6. Manifestările clinice ale calculilor ducturilor biliare

DIAGNOSTIC. Datele de laborator în calculii „muși” ai ductului biliar sunt, de obicei, în limitele normei, rareori se poate înregistra leucocitoza, creșterea nivelului bilirubinei, activității fosfatazei alcaline, GGTP, ALT, AST. În blocarea parțială a ducturilor biliare (stadiile precoce ale obstrucției biliare), majorarea activității aminotransferazelor, LDH predomină asupra creșterii fosfatazei alcaline și GGTP, fapt ce deseori induce în eroare specialistul, care poate să stabilească diagnosticul de hepatită virală. Dar, spre deosebire de hepatita virală, în obstrucția biliară acută activitatea aminotransferazelor scade rapid în coraport cu creșterea fosfatazei alcaline și GGTP. În prezența simptomelor infecției (febră, frison, leucocitoză) se recomandă efectuarea hemoculturii.

Calculii ducturilor biliare sunt depistați prin *examenul ultrasonografic* în 20-50% cazuri, din motiv că ei aderă strâns la peretele ductului, totodată calculul nu își schimbă localizarea la modificarea poziției corpului bolnavului, astfel poate să nu fie vizualizat ca ecostructură cu umbră posterioară calculului. Calculii ducturilor intrahepatice se vizualizează mai bine decât cei extrahepatice.

O metodă relativ nouă pentru depistarea calculilor biliari este *ultrasonografia endoscopică*. Această metodă se indică în caz de suspecție a prezenței calculului în ductul biliar, în cazul prezenței icterului și pruritului de geneză neclară, colangitei, pancreatitei cu modificări ale testelor hepatice, durerilor în regiunea dreaptă abdominală, în perioada precolecistectomiei laparoscopice.



Fig. 7. Colangiolitiază

Cliseul panoramic este utilizat pentru depistarea calculilor biliari foarte rar, fiindcă importanța diagnostică în cazul acesta este redusă.

Colangiografia intravenoasă are o sensibilitate diagnostică de 50-60% în depistarea coledocolitiazii. Un rol adjuvant în diagnosticarea coledocolitiazii îl posedă *tomografia computerizată*. *Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică* depistează în 100% cazuri calculii ducturilor biliare.

În diagnosticarea modificărilor ducturilor biliare cea mai înaltă informativitate poate fi căpătată cu ajutorul *colangiopancreatografiei retrograde endoscopice* (fig. 7). Această metodă poate fi utilizată atât cu scop de diagnostic cât și cu scop curativ.

COMPLICAȚIILE coledocolitiazii pot fi: colestaza, obstrucția ductului biliar, sepsisul, abcesul hepatic, ciroza biliară secundară, pancreatita acută, rupea ductului biliar cu formare de fistule, hemobilia, ocluzia intestinală provocată de calcul, colangiocarcinomul.

TRATAMENT. Deoarece calculii ducturilor biliare, chiar asimptomatici, pot provoca complicații serioase, se impune depistarea și tratamentul precoce al acestor calculi (tab 5).

Metoda de elecție în tratamentul coledocolitiazii este *colangiografia retrogradă endoscopică* cu papilotomia endoscopică și extracția calculului (fig. 8). *Litotripsia* cu unde este folosită rar în coledocolitiază. În lipsa contraindicațiilor și în prezența ineficienței tratamentului endoscopic se recurge la tratament chirurgical. Terapia litolică perorală cu acizi biliari în coledocolitiază este ineficientă dacă nu este precedată de sfincterotomia și aplicarea stentului. În unele cazuri calculii ductului biliar pot să se elimine spontan.

PROFILAXIA litiazii biliare. Strategia profilaxiei litiazii biliare are drept obiectiv influențarea principalelor mecanisme patogenetice: prevenirea suprasaturării bilei în colesterol, prevenirea stazei biliare și a hipomotilității intestinale.

Profilaxia primară reprezintă prevenirea formării calculilor biliari la persoanele care nu au mai avut calculi, în special la bolnavii cu disfuncții biliare, cu colecistită acalculoasă. *Profilaxia secundară* constă în prevenirea complicațiilor la pacienții cu calculi simptomatici. Se realizează prin îndepărtarea calculilor de îndată ce apar simptomele.

Tabelul 5

METODE POSIBILE DE TRATAMENT ÎN COLEDOCOLITIAZĂ

Colecistopancreatografia retrogradă endoscopică, urmată de litotripsia mecanică și extracția calculului	În toate tipurile de calculi extrahepatici și potențial pentru eliminarea calculilor intrahepatici
Extracția calculilor transcutanată	În cazurile când extracția endoscopică este imposibilă, iar riscul operator este foarte mare, concremenți în ducturile intrahepatice
Litotripsia cu unde, extracorporală	În cazurile când nu se reușește fragmentarea calculilor prin metoda mecanică, calculii obstructivi
Litotripsia electrohidraulică, cu laser, cu ultrasunet	În cazurile când este imposibilă extracția calculilor din cauza dimensiunilor mari, dacă nu pot fi fragmentați mecanic, calculii obstructivi
Litoliză	În afectarea masivă intrahepatică, până la periferia ducturilor biliare
Tratament chirurgical	La ineficacitatea celorlalte metode
Analgezice, antibiotice, drenaj	Ca măsuri suplimentare ce urmează metodele endoscopice și chirurgicale

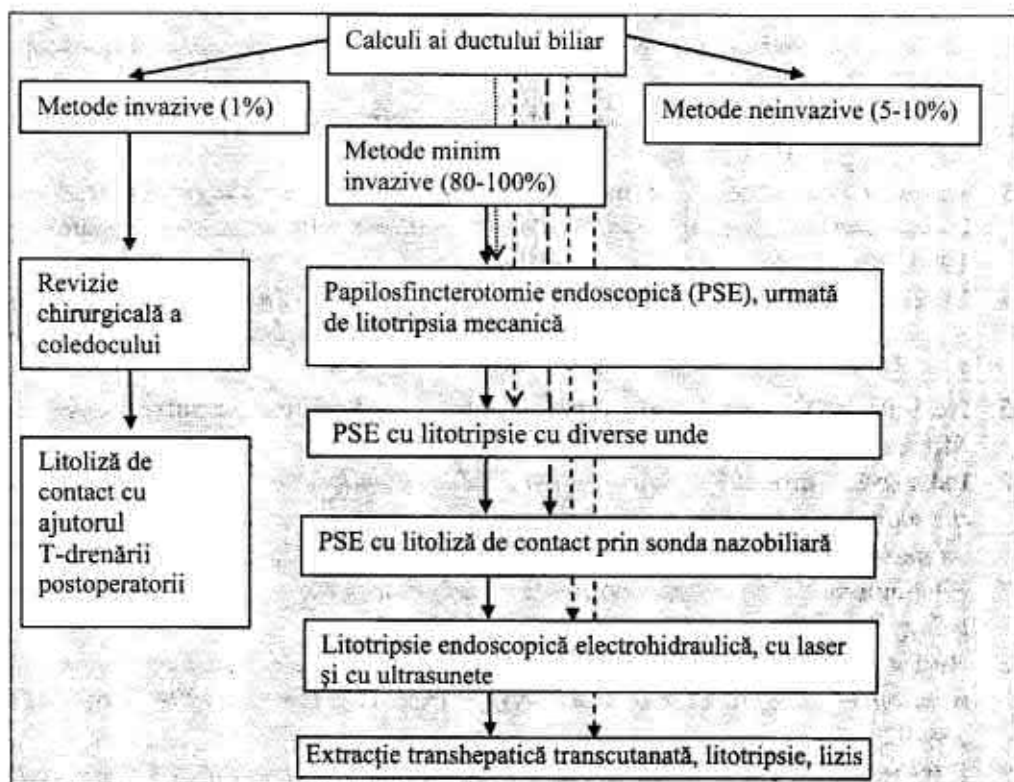


Fig. 8. Algoritmul tratamentului coledocolitiazii (I. Leişner, 2001)

Profilaxia terțiară are ca scop prevenirea recurenței calculilor veziculari după ce aceștia au fost îndepărtați. Recomandări pentru profilaxia recidivelor:

- prelungirea terapiei cu derivați de acizi biliari (AUDC) încă 3 luni după intervenție (favorizează dizolvarea concremențelor rămase, care nu se vizualizează prin USG);
- micșorarea masei corporale, folosirea alimentelor cu nivel redus de colesterol (asigură scăderea sintezei colesterolului în ficat);
- evitarea perioadelor prelungite de foame (astfel, va spori frecvența contracțiilor vezicii biliare și se va ameliora circulația enterohepatică);
- evitarea administrării de estrogeni sau clofibrat (ca rezultat se va micșora absorbția, esterificarea colesterolului și sinteza acizilor biliari).

În unele cazuri pentru profilaxia recidivelor se recomandă administrarea pe un termen mare de acid ursodeoxicolic în doze mici (care va reduce indexul litogenic al bilei și ulterior va preveni formarea calculilor biliari recidivanți).

Bibliografie

1. Harris A, Chan CH, Torres-Viera C, et al., *Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. Endoscopy 1999;31:718-24.
2. Houdart R, Perniceni T, Darne B, et al., *Predicting common bile duct lithiasis*. Am J Surg 1995; 170: 38-43
3. Janowitz P, Krattzer W, Zemmler T, et al., *Gallbladder sludge: Spontaneous course and incidence of complications in patients without stones*. Hepatology 1994; 20: 291-4.
4. McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, et al., *The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients*. Ann Surg 2000; 202(1): 59-63.
5. Acalovschi Monica *Litiaza biliară / Tratat de hepatologie sub redacția lui Mircea Grigorescu*, București, 2004, pag 848-860.
6. Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M., *Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP*. Gastrointest Endosc 1995 Sep; 42(3): 225-31.
7. Pitchumoni C.S., *Choledocholithiasis and cholangitis in Netter's Gastroenterology*. New Jersey, 2005, Chapter 202, 650-652.
8. Ruffolo TA, Sherman S, Lehman GA., *Gallbladder ejection fraction and its relationship to sphincter of Oddi dysfunction*. Dig Dis Sci 1994 Feb; 39(2): 289-92.
9. Strasberg SM, Clavien PA., *Overview of therapeutic modalities for the treatment of gallstone diseases*. Am J Surg 1993 Apr; 165(4): 420-6.

10. Tait N, Little JM., *The treatment of gall stones*. BMJ 1995 Jul 8; 311(6997) 99-105.
11. Talley NJ., *Gallstones and upper abdominal discomfort (editorial)*. J Clin Gastroenterol 1995; 20: 182-3.
12. Thomas SH, Silen W, Cheema F., *Effects of morphine analgesia on diagnostic accuracy in Emergency Department patients with abdominal pain: a prospective, randomized trial*. J Am Coll Surg 2003 Jan; 196(1): 18-31.
13. Thomas SH, Silen W., *Effect on diagnostic efficiency of analgesia for undifferentiated abdominal pain*. Br J Surg 2003 Jan; 90: 5-9.
14. Traverso LW., *Clinical manifestations and impact of gallstone disease*. Am J Surg 1993; 165: 405-9.
15. Zeman RK, Garra BS., *Gallbladder imaging. The state of the art*. Gastroenterol Clin North Am 1991 Mar; 20(1): 127-56.
16. Григорьев П.Я. Солуянова И.П., Яковенко А.В., *Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика //Лечащий врач.-2002.-№6.-С.26-32.*

COLANGITA

Colangita reprezintă inflamația acută sau cronică, nespecifică, frecvent recidivantă a ducturilor biliare intra- sau extrahepatice, tratamentul tardiv al căreia poate induce sfârșitul letal (Leišner U., 2001).

Colangita se întâlnește mai frecvent la maturi (prevalența circa 40%), care suferă de boli grave (ciroză hepatică, pancreatită acută, abcese hepatice). Vârsta mai afectată este 50-60 ani. Sexul, rasa nu influențează prevalența acestei boli.

PATOGENIE. Apariția colangitei presupune obstrucția parțială sau completă a căii biliare asociată cu infectarea bilei și staza biliară, urmată de creșterea presiunii intraluminale biliare și multiplicarea germenilor în căile biliare. Obstrucția căilor biliare poate fi în prezența calculilor, stricturilor și a tumorilor în regiunea vezicii biliare și a sfincterului Oddi. Majorarea presiunii în ducturile biliare intrahepatice (mai mult de 15-20 cm H₂O) provoacă refluxul colangiovenos sau colangiolimfatic al bacteriilor sau al toxinelor în circuitul sangvin.

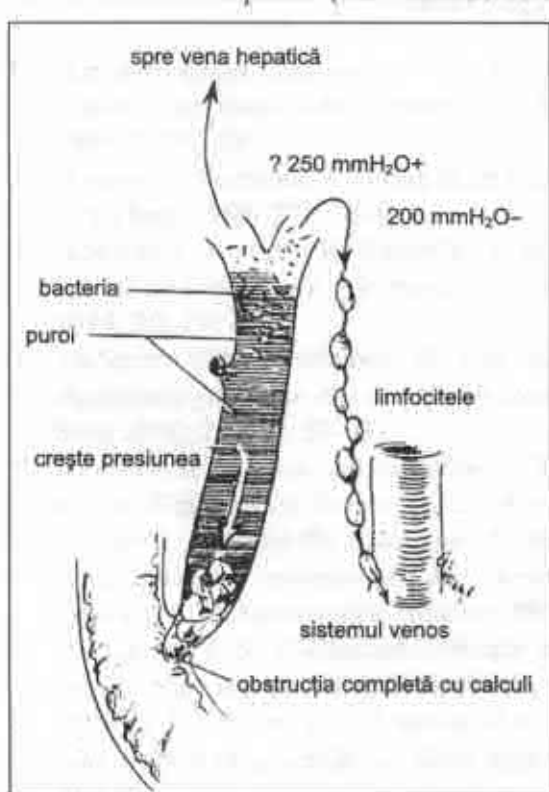


Fig. 1. Aspecte patofiziologice ale colangitei (după Pitt and Longmire, 1998)

Bacteriile biliare pot deconjuga bilirubina și hidroliza fosfolipidele, favorizând formarea de calculi sau sludge biliar, care la rândul lor pot obstrua suplimentar căile biliare.

Agenții infecțioși mai frecvenți întâlniți în colangite sunt: bacteriile, fungii, virușii, paraziții. Dintre bacterii se atestă:

- enterobacteriile: *E.coli* (50-60%), *Klebsiela spp.* (8-20%), *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* (2-5%);
- microorganismele grampozitive: *Streptococcus*, *Enterococcus* (2-30%);
- anaerobii: *Bacteroides spp.*, *Clostridium*, *Fusobacterii* (până la 20%);
- *Pseudomonas spp.* (2-4%).

Contaminarea bilei se face pe cale ascendentă (fistulă biliodigestivă, iatrogenă după intervenție endoscopică sau chirurgicală), hematogenă (stări septice) și pe cale limfatică (prin contiguitate de la organele din vecinătate).

În cazurile grave se poate manifesta colangita purulentă cu semne de sepsis. Se poate dezvolta colangita descendentă în cazul infectării primare hepatice sau a vezicii biliare (salmoneloză). De asemenea, pot fi colangite de genă fungică, virală, parazitară sau din cauza unor anomalii de dezvoltare a ducturilor biliare.

Emigrările în masă ale populației în diferite țări ale lumii au provocat sporirea evidentă a colangitei parazitare. Invazia parazitară mai frecvent poate fi înregistrată în America de Sud, Africa, China, India, Asia (tab. 1).

Tabelul 1

LOCALIZAREA ȘI COMPLICAȚIILE BILIARE PROVOCATE DE PARAZIȚII MAI FRECVENT ÎNTÂLNIȚI

Paraziții	Localizarea	Complicații
<i>Ascarida</i>	Ducturile biliare, parenchimul hepatic, ductul pancreatic	Calculi biliari, pancreatită, ciroză hepatică biliară
<i>Clonorhoza</i>	Ducturile biliare, rar ductul pancreatic	Calculi biliari, colangiocarcinom
<i>Fasciola hepatica</i>	Parenchimul hepatic, epiteliul ductular	Anemie, tumori maligne
<i>Opistorhoza</i>	Ducturile biliare	Colangiocarcinom

Obstrucția biliară completă induce o stare de "disfuncție imună", care modifică flora bacteriană ce colonizează intestinul subțire. Obstrucția biliară, asociată cu diminuarea factorilor de apărare antiinfecțioasă, favorizează pătrunderea bacteriilor în bilă prin căile: ascendente (refluxul duodenal), prin sistemul venos port, prin secreție hepatică, prin sistemul limfatic.

Tabelul 2

CAUZELE DE OBSTRUCȚIE A FLUXULUI BILIAR ÎN COLANGITĂ (Leishner U., 2001)

Cauza	Frecvența depistării	Localizarea mai frecventă
Calculi în ductul biliar	60-70%	În 90-95% – în ducturile extrahepatice biliare În 5-10% – în ducturile biliare intrahepatice
Iatrogenă	20-40%	Extrahepatică: CPGR, intervenții chirurgicale
Chistul coledocului	foarte rar	Extrahepatică, ereditară

Continuarea tab. 2

Boala Caroli	rar	Intrahepatică, ereditară
Corpi străini	rar	Extrahepatici, anastomoze biliodigestive
Carcinom	rar	Mai frecvent extrahepatic, posibil și intrahepatic
Duodenite, dischinezia sfincterului Oddi	rar	Extrahepatică
Cancerul capului de pancreas	rar	În regiunea distală a ductului biliar comun

Deci, conform celor expuse schematic, patogeniza colangitei reprezintă un cerc vicios în care elementele componente se influențează reciproc (fig. 2).

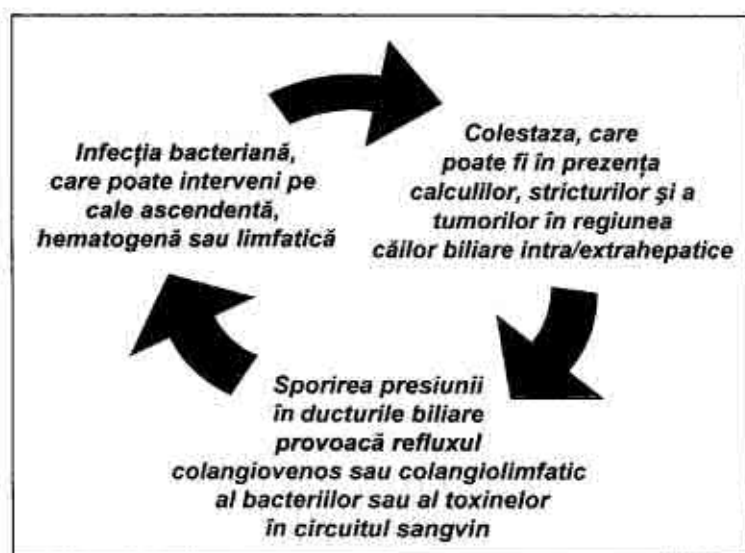


Fig. 2. Momente etiopatogenetice în colangită

ASPECTUL MORFOLOGIC în *colangita acută* se manifestă prin următoarele semne:

- ductul biliar principal devine îngroșat și dilatat, cu infiltrat inflamator și cu o mucoasă descuamată sau ulcerată;
- colangita se poate extinde la căile biliare intrahepatic, fiind asociată cu abcese hepatice în infecțiile severe și prelungite.

În *colangita cronică* morfologic se observă:

- dilatarea și proliferarea ducturilor periferice, ce conțin bilă concentrată cu conținut de epiteliu degenerat,
- în peretele și lumenul ducturilor se găsesc infiltrate polimorfonucleare, care invadează parenchimul hepatic;
- progresează fibroza periductală, cu formare de stricturi biliare.

CLASIFICAREA COLANGITEI

După criteriul etiologic:

- infecțioasă (bacteriană, parazitară, fungică, virală);
- aseptică sau imunologică (colangită sclerozantă primitivă, colangită autoimună);
- toxică (medicamentoasă);
- obstructivă (stricturi postoperatorii, stenoză în regiunea papilei Vater, pancreatită cronică, calculi, chisturi ale coledocului și vezicii biliare, trombi, mucoviscidoză);
- ereditară (boala Caroli).

După criteriul evolutiv: acută, cronică, recidivantă, sclerozantă nesupurativă.

După gravitatea procesului: ușoară, medie, gravă.

• După criteriul patogenetic:

- primară (genetice, imune)
- secundară : ascendente, descendente, limfogene periductulare, septică (prin a. hepatica).

TABLOU CLINIC. Colangita bacteriană se manifestă variat, de la tablou clinic asimptomatic până la clinică dominată de semnele caracteristice, cum ar fi triada Charcot sau pentada Reynold. În 1877 Charcot a descris triada patognomică, compusă din: dureri în hipocondrul drept (90%), febră cu frison (95%), icter (70%). Ulterior Reynold a descris pentada caracteristică: triada plus hipotensiune arterială și dereglări neurologice (specifică pentru colangita septică). Colangita poate fi însoțită de manifestări nespecifice ca: grețuri, vomă, oligurie.

Examenul fizic constată, de obicei, icter de intensitate variată, hepatomegalie moderată sensibilă (60%), semne peritoneale pozitive (15%).

În special, se va menționa clinica colangitei cronice infecțioase, cu care mai des se întâlnesc internștii, care este reprezentată de sindromul dolo localizat în hipocondrul drept de caracter surd sau de o senzație de greutate sub rebordul costal drept, astenie fizică și subfebrilitate nemotivată, frison neînsemnat, subicter sclero-tegmentar, prurit cutanat, hepatomegalie moderată.

Iar la bolnavii vârstnici colangita se poate manifesta doar prin confuzie și sindrom astenic, în lipsa febrei și durerilor.

Colangita parazitară se poate manifesta prin dureri în hipocondrul drept sau sub apendicele xifoid, mai frecvent episodice; grețuri, vomă; scădere ponderală; anemie progresivă.

Un tip special de colangită (descrisă de Digby în 1930), presupune formarea de calculi, compuși din bilirubinat de calciu, cu predominare în căile biliare intrahepatice. Formarea lor este legată de particularitățile alimentației (China, Japonia), datorită deficitului de glucaro-1,4 lactone, ca rezultat induce apariția precipitațiilor de bilirubină deglucoronidată. Deseori, se suprapune invazia cu ascaride, ulterior dezvoltând colangita purulentă recidivantă. Diagnosticul acestui

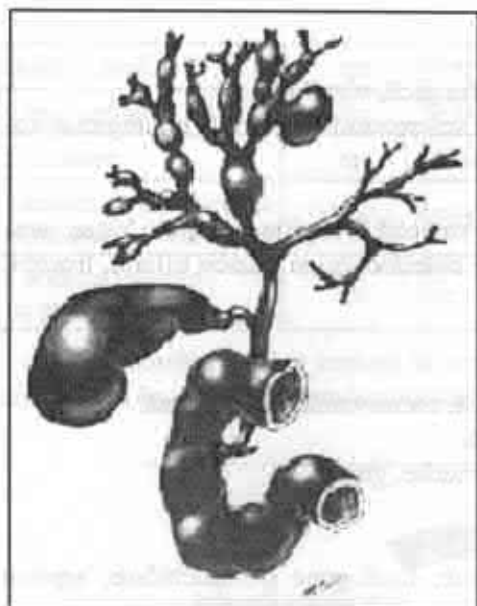


Fig. 3. Sindromul Caroli

tip de colangită se precizează prin colangiopancreatografia endoscopică retrogradă.

Colangita toxică (afectarea primară a tractului biliar) apare ca rezultat al administrării:

- aminelor aromatice sau acidului litocolic;
- unor medicamente: alopurinol, carbamazepine, tolbutamida, dehidralazina, fenilbutazona;
- citostaticelor (intraarterial).

Sindromul Caroli deseori se complică cu colangită bacteriană. Sindromul Caroli reprezintă dilatarea chistică ereditară a ducturilor intrahepatice, cu localizare mai frecventă pe stânga (fig. 3).

Clinica acestui sindrom este dominată de febră, urmată ulterior de dureri în hipocondrul drept și icter.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul paraclinic în colangita infecțioasă. Analiza generală a sângelui depășește leucocitoză, devierea formulei spre stânga. În forma septică poate fi leucopenie, anemie (în colangita parazită), trombocitopenie.

Analiza biochimică sangvină relevă sporirea activității ALT, AST, fosfatazei alcaline, bilirubinei totale (în special, fracției directe), GGTP, trigliceridelor, b-lipoproteidelor, globulinelor; proteina C devine pozitivă. În caz de colangită septică este modificată și coagulograma.

Hemocultura (este necesar a fi efectuată repetat) este pozitivă în 20-30%. La 1/3 dintre pacienți se constată sporirea amilazei serice.

În urină se determină urobilină, pigmenți biliari.

Sondajul duodenal relevă aglomerări de leucocite, săruri biliare în fracția B și C. Bilocultura este pozitivă.

Diagnosticul instrumental în colangită. Una din cele mai simple metode este radiografia abdominală simplă, care ne poate evidenția prezența calculilor biliari.

Prin examenul ecografic se determină: obstrucția biliară intra- și extrahepatică, imaginea ducturilor biliare dilatate, pereții ductulari îngroșați, identificarea complicațiilor (perforația, empiemul, abcesul hepatic).

O altă metodă care poate fi utilizată în diagnosticul colangitei este *tomografia computerizată abdominală*, care permite a distinge: dilatarea și inflamarea ducturilor intra- și extrahepatice, calculii biliari, complicațiile colangitei. Prin *scinti-*

grafia biliară se determină funcția căilor biliare. Aceste metode (radiografia abdominală, ecografia abdominală, tomografia computerizată, scintigrafia biliară) sunt metode cu specificitate redusă. Metoda de elecție în diagnosticul colangitei este *colangiopancreatografia retrogradă endoscopică* (sau transhepatică) cu sau fără drenarea ulterioară a ducturilor biliare.

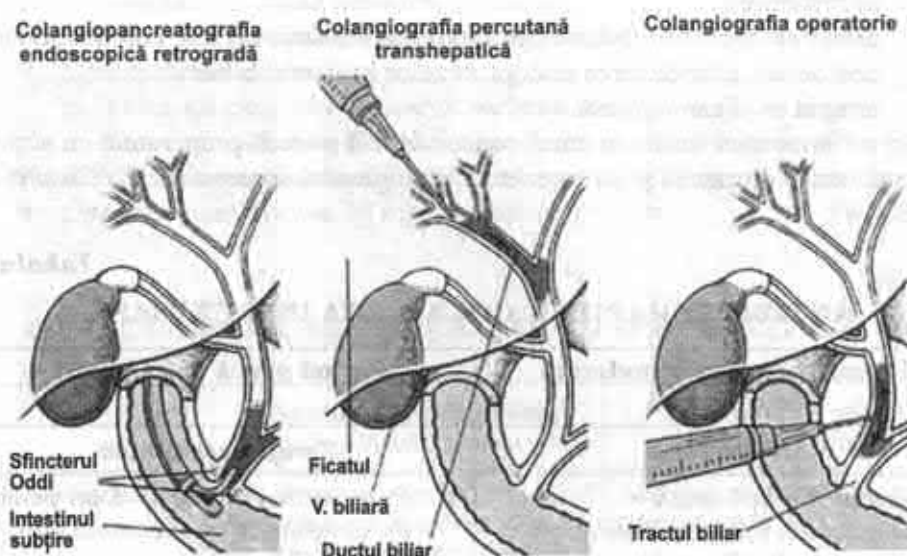


Fig. 4. Tipurile de colangiografie în evaluarea stării ducturilor biliare intra- și extrahepatice

COMPLICAȚIILE colangitei infecțioase:

- septicemia;
- șocul toxico-septic;
- SCID;
- abcesul hepatic;
- insuficiența renală;
- insuficiența hepatică;
- anemia.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL al colangitelor se face cu:

- colecistita (acută, cronică în acutizare);
- abcesul hepatic sau subdiafragmatic;
- pancreatita (acută sau cronică în acutizare);
- ulcerul duodenal;
- ciroza biliară secundară;
- apendicita acută;
- pneumoniile de lob inferior drept;
- colica renală dreaptă, patologia renală cronică în acutizare (pielonefrită, paranefrită);
- malaria;
- sepsisul;
- limfogranulomatoza.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului :

- înlăturarea obstrucției ducturilor biliare (înlăturarea endoscopică sau chirurgicală a calculilor, stricturii, tumorii, chistului; papilotomia, litoliza de contact a calculilor, litotripsia extracorporală cu unde, cu laser, cu unde ultrasonore);
- drenarea ducturilor biliare (papilotomia transduodenală, coledocoduodenostomia), introducerea endoprotezelor în ductul biliar comun;
- terapia medicamentoasă.

Un rol important în tratamentul conservator îl posedă preparatele cu acțiune etiotropă (antibioterapia) și patogenetică (analgizice, spasmolitice, colinolitice) (tab. 3 și 4).

Tabelul 3

ANTIBIOTERAPIE ÎN COLANGITA INFECȚIOASĂ

Formă ușoară sau moderată de colangită	Formă gravă de colangită
<i>Monoterapie</i>	<i>Terapie combinată</i>
<p><i>Ampicilină</i> 1 g la 4 ore, i/v <i>Ciprofloxacină</i> 0,2 g de 2 ori/zi, i/v <i>Ceftriaxon</i> 1g la 12 ore, i/v <i>Mezlocilină</i> 0,6-15 g/24 ore, per os sau i/m; <i>Piperacilin/Tazobactam</i> 4,5 g de 3 ori/zi, i/v</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Piperacilină</i> 4 g de 4 - 6 ori pe zi, i/v combinată cu <i>metronidazol</i> 0,5 g de 3 ori/zi, i/v 2. <i>Amicacină</i> 0,5g de 2 ori/zi, i/v plus <i>ampicilină</i> 1 g de 4 ori/zi, i/m plus <i>metronidazol</i> 0,5 g de 3 ori/zi, i/v 3. <i>Ceftriaxon</i> 1-2 g/zi, i/v plus <i>amicacină</i> 0,5 g de 2 ori/zi, i/v sau cu <i>clindamicină</i> 0,15-1,45 de 4 ori/zi, i/v

Antibiotice de rezervă:

- **carbapeneme:** *meropenem* 1 g de 3 ori/zi, i/v;
- **fluorochinolone:** *ofloxacină*, *pefloxacină*, *mefloxacină* câte 0,4 g de 2 ori/zi, i/v;
- **derivații de nitrofurane:** *furazolidon*, *furadonin* 0,1 de 4 ori/zi.

Eficacitatea tratamentului se observă, de obicei, la 6 - 12 ore, iar la a 2 - 3-a zi se reduce leucocitoza. Tratamentul antibacterian durează circa 14 - 21 zile. Se asociază cu spasmolitice, cu analgezice și cu terapia infuzională de substituție (infuzii cu glucoză de 5%, reopoliglucină).

În *colangita parazitară* se utilizează următoarele preparate:

- *vermox* (ascaridoză) 100 mg de 2 ori/zi, 3 zile;
- *biltricid* (clonorhoză, opistorhoză) 25 mg/kg de 3 ori/zi, 1-3 zile;
- *bitional* (fascioloză) 1 g de 3 ori pe zi, 2 săptămâni.

Terapia simptomatică în colangită include tratamentul sindromului dolo și tratamentul complicațiilor.

În prezența sindromului dolo în colangite se pot utiliza așa preparate ca:

- **M-colinolitice:**
 - naturale (*atropina, platifilina, scopolamina*);
 - sintetice: centrale (*aprofen, ciclozil*);
 - periferice (*buscopan, metacina*);
- **Spasmolitice miotrope:**
 - blocanții canalelor de sodiu: *mebeverină*;
 - blocanții canalelor de calciu: *pinoveriumă bromid (dițetel)*;
- **AINS:** *metamizol de sodiu* 1,0 g de 4 ori/zi, i/v sau i/m;
- **Opioizii:** *pentazocină* 30 mg de 4 ori/zi, i/v, i/m.

Tabelul 4

CARACTERISTICA COMPARATIVĂ A SPASMOLITICELOR

	Spasmolitice sistemice (<i>M-colinoliticele, drotaverina</i>)	Spasmolitice selective (<i>duspatalin</i>)
Selectivitate către TGI	Neselective, reduc tonusul musculaturii netede a organelor interne, dilatarea vasculară	Aționează numai pe musculatura netedă a TGI
Tropism către sfincterul Oddi	Nu posedă tropism selectiv către sfincterul Oddi	De 20-30 de ori mai efectiv ca papaverina în ceea ce privește capacitatea de relaxare a sfincterului Oddi
Efecte adverse	Tahicardie, palpitații, blocada A-V, aritmie, hipotonie, vertij, atonie intestinală etc.	Rare
Contraindicații	Glaucom, adenomul prostatei, graviditate, hipersensibilitate către preparat	Hipersensibilitate către preparat

Este necesar de a menționa că tratamentul conservator în colangita infecțioasă se inițiază cu un repaus funcțional biliar: regim la pat, foame (1-2 zile) și terapie de dezintoxicare (infuzii cu soluție fiziologică 0.9%, glucoză 5%, aminoplasmal N-Hepa, hepasol A, electroliți, vitaminoterapie, la necesitate plasmafereză, transfuzii cu plasmă proaspătă congelată etc.).

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL colangitei bacteriene depinde de factorul etiologic, forma clinică și răspunsul la tratament.

Formele autolimitate, subclinice la administrarea unei terapii adecvate și precoce au prognostic favorabil. Formele acute, purulente, severe pun în pericol

viața bolnavului. Dezobstrucția endoscopică sau chirurgicală rapidă cu administrarea unui tratament antibacterian adecvat determină rezoluția semnelor clinice. Fără intervenție precoce, formele date evoluează spre sfârșit letal.

Bibliografie

1. Kiesslich R., Will D., Hahn M. et al., *Ceftriaxone versus Levofloxacin for Antibiotic Therapy in Patients with Acute Cholangitis*// Z Gastroenterol. – 2003. –V. 41. – P. 5–10.
2. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M et al., *Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study*. Am J Gastroenterol 2001;96:417-23.
3. Moody FG, Vecchio R, Calabuig R., *Transduodenal sphincteroplasty with transampullary septectomy for stenosing papillitis*. Am J Surg 1999; 161(2): 213.
4. O'Connor MJ, Schwartz ML, McQuarrie DG., *Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation*. Arch Surg 1982 Apr; 117(4): 437-41 [Medline].
5. Rohan D. Jeyarajah Recurrent Pyogenic Cholangitis Current Treatment Options in Gastroenterology 2004, 7:91-98.
6. Yoshida J, Chijuwa K., *Practical classification of the branching types of the biliary tree: an analysis of 1094 consecutive direct cholangiograms*. J Am Coll Surg 1997; 185: 274-82.

COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMITIVĂ

Colangita sclerozantă primitivă (CSP) este o afecțiune nesupurativă cronică colestatică ce afectează ducturile biliare intra- și extrahepatice, caracterizată prin inflamație și fibroză difuză progresivă, ce duc la obliterarea neregulată a ducturilor biliare și formare de stenoze biliare multiple.

CSP afectează, de obicei, bărbații tineri și se asociază cu boli inflamatorii intestinale. Raport bărbați/femei – 7 : 3. Vârsta medie < 45 ani. Este a 5-ea cauză de transplant hepatic în SUA.

● **ETIOPATOGENIA** colangitei sclerozante primitive implică două tipuri de mecanisme: nonimune și imune.

Mecanisme nonimune:

- *predispoziția genetică individuală* relevată de HLA B8, DR2, DR3; asocierea cu boli autoimune (tiroidită autoimună, diabet zaharat tip I, boli inflamatorii intestinale (boala Crohn, colita ulcerosă nespecifică);
- *factorii infecțioși bacterieni, virali, toxici;*
- *factorii ischemici:* lezarea accidentală a vascularizării arteriale hepatice în timpul intervențiilor chirurgicale, perfuzia intraarterială de fluxoridină.

Mecanisme imune. *Imunitate umorală* (sporește IgM, hipergamaglobulinemie, cresc CIC, fracțiile complementului C3d, C4d, apar autoanticorpi ANA, ASMA, pANCA etc.).

Imunitate celulară: crește numărul limfocitelor T în spațiul portal, scade numărul limfocitelor T circulante, în special scade CD8 și sporește raportul CD4/CD8, crește numărul absolut și relativ de limfocite B, se inhibă migrarea leucocitelor în prezența antigenului biliar, exprimarea aberantă de HLA DR II de celulele epitelului biliar.

Colangita sclerozantă primitivă se asociază frecvent cu alte maladii (*fig. 1*).

Colangita sclerozantă primitivă deseori se asociază cu bolile inflamatorii. S-a observat că în unele cazuri bolile inflamatorii intestinale pot evolua asimptomatic la pacienții cu CSP. De asemenea s-a dovedit că intensitatea afecțiunilor intestinale nu corelează cu gravitatea CSP. Se poate menționa că:

- dacă la 70-90% din pacienții cu CSP se determină afecțiuni intestinale, atunci în 85% cazuri prezintă colită ulcerosă nespecifică, iar în 15% - boala Crohn;
- la 4-5% dintre bolnavii cu boli cronice intestinale se determină CSP;
- dacă la bolnavii cu colită ulcerosă se determină sporirea FA, atunci în 80% cazuri se depistează și asocierea CSP.



Fig. 1. Asocieri dintre CSP și alte maladii

MORFOPATOLOGIE. Clasificarea leziunilor histologice în CSP se face folosind sistemul de stadializare Ludwig (tab. 1).

Tabelul 1

CLASIFICAREA LEZIUNILOR HISTOLOGICE

Stadiul 1 (portal)	Stadiul 2 (periportal)	Stadiul 3 (septal)	Stadiul 4 (ciroza)
Aspect de hepatită limitată la spațiul portal, lărgirea spațiilor portale, leziuni degenerative în celulele ducturilor biliare și fibroza periductală „în foi de ceapă”	Fibroză și inflamație periportală și ductopenie biliară marcată, uneori apariția de „piece meal necrosis”, spațiile porte sunt lărgite.	Dezvoltarea septurilor fibroase porto-portale, ducturile biliare dispar, intraparenchimos se întâlnesc leziuni de „bridging-necrosis”	Stadiul final, cu noduli de regenerare, adesea însoțit de proliferare ductală și edem

TABLOU CLINIC. Evoluția clinică a pacientului cu CSP este adesea variabilă, cu perioade de exacerbare alternând cu perioade de remisiune. Debutul bolii este insidios cu fatigabilitate, prurit, icter și scădere în greutate. Frecvența depistării manifestărilor clinice în această maladie este redată în tabelul. 2.

Tabelul 2

FRECVENȚA SIMPTOMELOR CLINICE

Simptome	Frecvență, %
Astenie fizică	75
Prurit	70
Icter	65
Scădere ponderală	40
Febră	35
Hemoragie variceală	15
Ascită	5
Hepatomegalie	34-62
Splenomegalie	20-30
Hiperpigmentare cutanată	25
Xantoame	45

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII. CSP este de obicei o afecțiune lent progresivă cu o supraviețuire medie de 12-16 ani (tab. 3).

Tabelul 3

EVOLUȚIA SECVENȚIALĂ A CSP

Faza evolutivă	Caracteristică
Preclinică	Absența simptomelor clinice și biologice. Diagnosticul se stabilește prin CPGER
Asimptomatică	Absența simptomatologiei clinice. Sunt pozitivi markerii sindromului de colestază. Diagnostic prin CPGER.
Simptomatică	Prezența manifestărilor clinice (icter, prurit, hepatomegalie), biochimice, imunologice caracteristice. Diagnostic prin CPGER.
Avansată	Ciroză hepatică biliară decompensată cu complicațiile sale.

Complicațiile CSP pot fi *specifice* și *necespecifice*. Complicațiile necespecifice țin de complicațiile cirozei hepatice, iar complicațiile specifice pot fi: colangită bacteriană, calculi sau stricturi biliare, colangiocarcinom, varice peristomale și cancer colorectal (tab. 4).

Tabelul 4

COMPLICAȚIILE SPECIFICE ÎN CSP

Complicațiile specifice	Frecvența, %
Colangita bacteriană ascendentă	15-35
Calculi în sistemul biliar	22-56
Stricturi evidente în ducturile biliare	20-23
Colangiocarcinom	6-18
Varice peristomale	Rareori
Cancer colorectal	16

DIAGNOSTIC. Diagnostic de laborator în CSP.

Modificările biochimice în CSP pot fi:

- activitatea transaminazelor serice prezintă un nivel sporit (de 2-3 ori mai mare de valorile normale), predominând ALT;
- valorile bilirubinei serice sunt crescute la mai mult de 50% dintre pacienți și pot varia pe parcursul progresiunii bolii;
- fosfataza alcalină este crescută la majoritatea pacienților cu cel puțin de 3 ori mai mare de valorile normale;
- GGTP înregistrează valori sporite evidente;
- funcția de sinteză hepatică se afectează odată cu progresiunea bolii (crește conținutul de Cu în sânge și ficat, de ceruloplasmină în sânge, crește nivelul acidului colic și diminuează acidul deoxicolic).

Modificările imunologice în CSP sunt destul de variate și se prezintă prin următoarele:

- la circa 30% dintre pacienții cu CSP este prezentă hipergamaglobulinemia, >IgM;
- se întâlnesc titre pozitive de autoanticorpi: anticorpi antinucleari (ANA) și antifibră musculară netedă (SMA), anticorpi antimitocondriali (AMA) sunt rari; anticorpii anticitoplasmă neutrofilică cu dispoziție perinucleară (pANCA) sunt prezenți la majoritatea pacienților (*tab. 4*);
- concentrația CIC se depistează majorată la 70% cazuri.

Tabelul 5

FRECVENȚA DEPISTĂRII AUTOANTICORPILOR ÎN CSP

Anticorpi	Frecvență, %
Anticitoplasma neutrofilică pANCA	60-80
Antinucleari	7-77
Anticelulă endotelială	35
Antimusculatură netedă	13-20
Antitiroperoxidază	7-16
Anticardiolidici	4-66
Factorul reumatoid	15
Antitireoglobulinici	4

Diagnostic imagistic în CSP. Pentru diagnosticarea CSP poate fi utilizată ecografia abdominală, tomografia computerizată, colangiografia computerizată.

Ecografia abdominală relevă îngroșarea pereților ducturilor biliare. Tomografia computerizată redă dilatări minime ale ducturilor biliare. Dar, aceste investigații nu furnizează elemente în sprijinul diagnosticului de colangită sclerozantă primitivă. Metoda "standard de aur" de diagnostic este colangiografia endoscopică retrogradă sau transhepatică. Recent s-a introdus colangiografia cu rezonanță magnetică avantajând prin noninvazivitate.

Modificările din CSP, determinate prin colangiopancreatografia retrogradă endoscopică sunt (fig. 2):

- stenoze inelare sau în bandă, multifocale cu distribuție difuză, alternând cu segmente de ducturi biliare de dimensiuni normale sau dilatate, ce redau aspectul de "șirag de mărgelă";
- dilatații diverticulare ale ducturilor biliare;
- ramificații mici ale ducturilor biliare intrahepatice se umplu cu substanță de contrast, rezultând un aspect de "arbore desfrunzit";
- la bifurcația ductului hepatic în ramurile dreaptă și stângă, apar stenoze strânse "dominante".

Majoritatea pacienților prezintă afectarea ducturilor biliare atât intra- cât și extrahepatice. Afectarea exclusiv intrahepatică este prezentă în 20-30% cazuri, în timp ce afectarea exclusiv extrahepatică este foarte rară.

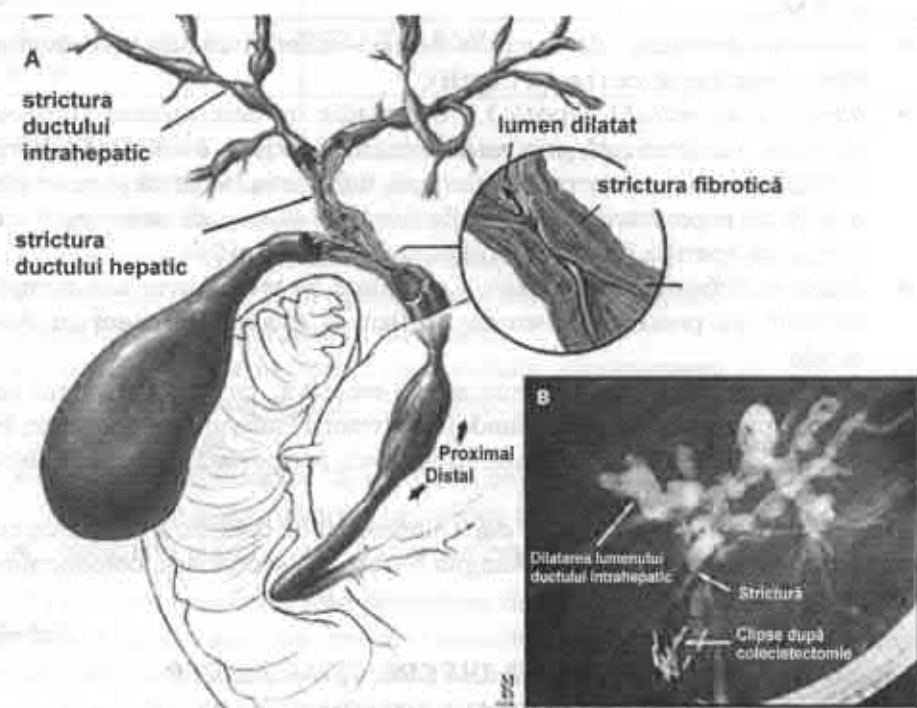


Fig. 2. Stricțiuni și dilatări ale ducturilor intrahepatice și extrahepatice în cazul colangitei sclerozante primare

Diagnosticul colangitei sclerozante primare se bazează pe următoarele date:

- **obligatorii:** coleastăză cronică (sporește FA, GGTP), pozitivitatea pentru pANCA și modificările colangiopancreatografice și histologice caracteristice;
- **posibile:** sexul masculin, vârsta 20-40 ani, asocierea cu bolile inflamatorii intestinale, activitatea ALT, AST sporită și hepatosplenomegalie;

• **suplimentare:** testele de laborator (care relevă sporirea nivelului de bilirubină, titru înalt de IgM, ANA, SMA, gama-globulină, eozinofilie) și modificările caracteristice, depistate la ecografia abdominală și tomografia computerizată.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL în CSP se face cu următoarele maladii:

- *colangita sclerozantă secundară* – apare ca urmare a coledocolitiazii, unor traumatisme, intervenții chirurgicale pe arborele biliar, a chimioterapiei, a infecției, în HIV/SIDA;
- *carcinomul difuz sclerozant* este o formă rară a cancerului ducturilor biliare (10%), poate imita radiologic CSP; metoda diagnostică de elecție este biopsia țintită;
- *ciroza biliară primitivă* – mai des se întâlnește la femei de vârstă medie, cu predominarea sindromului de colestază clinico-biochimic și titrul înalt de AMA;
- *anomalii ereditare ale tractului biliar* – dilatări chistice ale ducturilor biliare intrahepatice (boala Caroli);
- *fibroza congenitală hepatică* – o maladie cu determinare autozomal-recesivă, caracterizată prin malformațiile pereților ducturilor biliare intrahepatice; nu se determină colestază, inflamația hepatică și nu se găsesc noduli de regenerare; modificările fibrotice afectează structura tractului portal, cu apariția hipertensiunii portale presinusoidale;
- *boala polichistică a adultului* – afecțiune cu transmitere autozomal-dominantă, cu prezența chisturilor în ficat și asociate frecvent cu chisturi renale;
- *mucoviscidoza* – maladie autozomal-recesivă, cu formarea unui secret vâscos patologic de către glandele excretorii (salivare, pancreatice, biliare), ca urmare apare colestaza, inflamarea periportală, fibroza și obliterarea ducturilor biliare;

Diagnosticul diferențial al CSP după sindromul de colestază se face cu colestaza medicamentoasă, alcoolică, colangita bacteriană secundară, coledocolitiază, ascarioză și alte maladii (tab. 6).

Tabelul 6

**DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CSP
DUPĂ SINDROMUL DE COLESTAZĂ**

Patologie	Metode și semne diferențial diagnostice
Colestază medicamentoasă	Anamneză de administrare a preparatelor medicamentoase hepatotoxice
Colestază alcoolică	Anamneză de abuz de alcool, semne de hepatită acută alcoolică, sporirea transferinei, carbonat deficientă
Colangită bacteriană secundară	Anamneză de intervenții chirurgicale pe căi biliare, febră, durere în hipocondrul drept, leucocitoză, sporește VSH, modificări în porția C a sondajului duodenal

Continuarea tab. 6

Coledocolitiază	Colangiopancreatografie endoscopică retrogradă
Ascaridoză	Călătorii recente în țările cu prevalență sporită a bolilor parazitare, eozinofilie, ouă de helminți în masele fecale, paraziți în sondajul duodenal
Tumoare de cap pancreatic	USG, TC
Chistadenomatoză pancreatică	TC, RMN
Diverticul duodenal	FEGDS
Stenoză și tumoare papilară, colangiocarcinom, boala Caroli	Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă
Limfoame, chisturi, ciroză hepatică	USG, TC, RMN

TRATAMENT. Obiectivele tratamentului sunt:

- ameliorarea simptomatologiei;
- prevenirea și tratamentul complicațiilor;
- încetinirea sau oprirea evoluției bolii;
- alegerea momentului optim pentru transplant hepatic.

Posibilitățile de tratament în CSP sunt:

- terapia medicamentoasă, care include administrarea de acid ursodeoxicolic, imunosupresoare, corticosteroizi, preparate antifibrotice, terapia simptomatică;
- metode endoscopice: dilatarea cu balonaș a stricturilor ducturilor biliare, papilotomia și extragerea calculilor etc.;
- tratament chirurgical – transplant hepatic etc.

Acidul ursodeoxicolic este preparatul de elecție în tratamentul CSP. Mecanismul de acțiune a acidului ursodeoxicolic în tratamentul afecțiunilor colestatice hepatice constă în acțiunea coleretică (elimină acizii biliari toxici), în inhibarea absorbției acizilor biliari în intestin, stabilizarea membranei celulare și normalizarea statutului imunologic dereglat.

Posologie: se administrează câte 20-30 mg/kg diurn, timp îndelungat. Recent, s-a dovedit că administrarea acidului ursodeoxicolic în aceste doze duce la ameliorarea clinico-biochimică și histologică a CSP. Ca rezultat al terapiei cu acidul ursodeoxicolic în CSP s-a demonstrat: ameliorarea indicilor de coleastăz în 50% cazuri, reducerea nivelului de bilirubină în 50% cazuri, diminuarea intensității simptomatologiei clinice în 25% cazuri, îmbunătățirea tabloului histologic. De asemenea, acidul ursodeoxicolic reduce riscul de displazie și cancer colorectal la pacienții cu CSP și rectocolită ulceroasă nespecifică.

Terapia combinată cu acid ursodeoxicolic și metotrexat, budesonid, azatioprină sau prednisolon nu s-a dovedit a fi superioară administrării singulare de acid ursodeoxicolic.

În cazul apariției complicațiilor în CSP se utilizează următoarele cure terapeutice:

- *terapia cu antibiotice* în colangita bacteriană secundară (*ciprofloxacină* 500 mg i/v de 2 ori/zi, *piperacilină/tazobactemă* 3,375 mg la 6 ore, *metronidazol* 500 mg 3 ori/zi);
- *terapia corespunzătoare a ascitei, encefalopatiei hepatice, hemoragiilor variceale etc.*;
- *tratament endoscopic al stricturilor, coledocolitiazii, stenozelor dominante*;
- *tratament chirurgical (proceduri de reconstrucție a arborelui biliar, rezecție hepatică în caz de colangiocarcinom, transplant hepatic).*

Terapia simptomatică vizează:

- *tratamentul pruritului cutanat* cu *colesteramină* 4 - 16 g/zi, *S-adenozil-metionină* 400 - 800 mg/zi, i/v, 3 săpt., apoi per os; sau cu *fenobarbital* 50 - 100 mg înainte de culcare, *naltrexonă* 50 mg/zi, *rifampicină* 150 mg, de 3 ori/zi, în unele cazuri plasmafereză, raze ultraviolete;
- *tratamentul osteodistrofiei* cu preparate de *vitamina D* (25000 - 50000 ME per os, 3 ori/săptămâni sau 120000 i/m, 1/lună.), suplimente de calciu (*calciu gluconat* 15 mg/kg nictimeral, 7 zile), *estrogeni* - la femei postmenopauză, *bifosfonate (olendronat* 10 mg/zi);
- *tratament de substituție* în cazul deficitului de *vitamine liposolubile A, E, K.*

Tratamentul endoscopic prevede sfincterotomia endoscopică, dilatarea endoscopică și endoprotezarea stenozelor dominante, lavaj biliar prin cateter nazobiliar etc.

Tratamentul chirurgical în CSP se axează pe:

- *intervenții biliare de drenaj (hepatojejunostomie, protezare de căi biliare, coledocotomie și drenaj biliar pe termen lung): nu influențează evoluția bolii, au risc înalt de complicații;*
- *transplantul hepatic; evoluția posttransplant este foarte bună cu rata de supraviețuire de 90% la 1 an, 75% - la 3 ani, 72% - la 5 ani.*

PROGNOSTIC. CSP este de obicei o afecțiune lent progresivă cu o supraviețuire medie de 12-16 ani. Severitatea leziunilor histologice poate corela cu evoluția bolii: astfel, în stadiul 1 și 2 - supraviețuirea la 5 ani este de 90%, în stadiul 3 - la 70%, în stadiul 4 - la 38-40%. Prognosticul este mai grav în cazul afectării și ducturilor extrahepatice. Factorii de prognostic nefavorabili sunt: vârsta, stadiul histologic, splenomegalia, nivelul bilirubinei, FA, hepatosplenomegalia și asocierea cu bolile intestinale.

Bibliografie

1. Anca Trifan, Carol Stanciu., *Colangita sclerozantă primitivă / Tratat de hepatologie sub redacția lui Mircea Grigorescu/*, București, 2004, pag. 574-576.
2. Bader T. R., Beavers K. L., Semelka R. C., *MR imaging features of primary sclerosing cholangitis: patterns of cirrhosis in relationship to clinical severity of the disease*. Radiology 2003; 226:675-685.
3. Chapman R.W., *The management of primary sclerosing cholangitis*. Curr Gastroenterol Rep 2003;5,9-17.
4. Cullen S., Chapman R., *Primary sclerosing cholangitis*. Autoimmune Rev 2003;2,305-312.
5. Fulcher A. S., Turner M. A., Franklin K. J., et al., *Primary sclerosing cholangitis: evaluation with MR cholangiography. A case control study*. Radiology 2000; 215:71-80.
6. Katabi N, Albores-Saavedra J., *The extrahepatic bile duct lesions in end-stage primary sclerosing cholangitis*. Am J Surg Pathol 2003; 27: 349-355
7. Kulling D., Tresch S., Renner E., *Triad of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjogren's syndrome: Case report and review*. Gastrointest Endosc 2003; 57:118-20.
8. Mitchell S.A., Bansil D.S., Hunt N., Von Bergmann K., Fleming K.A., Chapman R.W., *A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis*. Gastroenterology 2001; 121: 900-907.
9. Nakazawa T., Ohara H., Yamada T., Ando H., Sano H., Kajino S, et al., *Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis*. Hepatogastroenterology 2001; 48:625-30.
10. Tanaka Y., Koshiyama H., Nakao K., Makita Y., Kobayashi Y., Yoshida Y., Kimura M., Adachi Y., *Rapid progress of acute suppurative cholangitis to secondary sclerosing cholangitis sequentially followed-up by endoscopic retrograde cholangiography*. Endoscopy. 2001; 33: 633-635.

DISFUNȚIILE TRACTULUI BILIAR

Disfuncțiile tractului biliar reprezintă un complex de simptome clinice, determinate de disfuncția motoro-tonică a vezicii biliare, a ducturilor și sfincterelor biliare. Disfuncțiile biliare au constituit de-a lungul timpului un subiect controversat. Este dificil a stabili prevalența tipurilor de disfuncție, cu toate că unele studii ar evalua-o la 10% dintre colecistopatii.

Disfuncțiile vezicii biliare și ale sfincterului Oddi cuprind un complex de tulburări funcționale manifestate prin durerea din hipocondrul drept prezentă pe parcursul a 3 luni, fiind inițial depistată cu 6 luni anterior.

ETIOPATOGENIE. Tractul biliar este implicat în transportul, acumularea și reglarea secreției continue a bilei hepatice. Bila este transportată prin ducturile biliare intra- și extrahepatice în duoden, unde contribuie la digestia și absorbția grăsimilor. Direcționarea fluxului biliar este dependentă de interacțiunea secreției biliare hepatice cu activitatea ritmică a sfincterelor ductului biliar comun și a vezicii biliare, care creează gradientul de presiune necesar pentru propulsarea bilei. Coordonarea părților componente ale tractului biliar este influențată de reglarea neuromorală. Interrelația dintre vezica biliară și sfincterul Oddi este bazată pe inervare reciprocă. Astfel, când sfincterul Oddi se contractă, vezica biliară se relaxează și se umple cu bilă; când sfincterul Oddi este relaxat, vezica biliară se contractă și bila se elimină în duoden.

Tonusul duodenal și presiunea intraluminală duodenală, de asemenea influențează activ viteza și direcția fluxului biliar, astfel încât:

- micșorarea presiunii în duoden induce eliminarea bilei din ductul biliar comun în intestin și sporește sinteza bilei;
- creșterea presiunii în duoden încetinește eliminarea bilei, ca urmare se majorează presiunea în ductul biliar comun și scade sinteza bilei.

Reglarea activității motilității sistemului biliar este influențată de sistemul nervos vegetativ simpatic și parasimpatic, de sistemul endocrin. Sporirea activității simpaticului favorizează relaxarea vezicii biliare, iar dominarea parasimpaticului induce contracții spastice ale vezicii biliare. Sistemul nervos periferic se implică direct în coordonarea motilității vezicii biliare și a sfincterului Oddi, astfel nervul vag, ganglionii plexului solar, nervii spinali T₇-T₁₀, stimularea receptorilor alfa-adrenergici stimulează contracția sfincterului Oddi, stimularea receptorilor beta-adrenergici inhibă contracția sfincterului Oddi. Motilitatea vezicii biliare și a sfincterului Oddi este dependentă de activitatea hormonilor gastrointestinali (colecistochinina-pancreozimina, peptidul vasoactiv intestinal, somatostatina,

enkefalina, motilina, glucagonul). Un efect mai evident îl posedă colecistochinina - pancreozimina care asigură concomitent contracția vezicii biliare și relaxarea sfincterului Oddi.

TABLOU CLINIC. Disfuncțiile vezicii biliare și ale sfincterului Oddi produc durere abdominală similară, care necesită a fi caracterizată prin localizare, severitate, modalitatea apariției accesului, prin durată și prin absența simptomelor tipice pentru boala de reflux gastroesofagian, dispepsie funcțională și sindromul colonului iritabil. Durerea din disfuncțiile vezicii biliare și ale sfincterului Oddi este localizată, de obicei, în epigastru sau în pătratul abdominal drept, este episodică, de intensitate moderată sau severă, cu durată de 30 minute și mai mult. Durerea biliară tipică se poate asocia cu semne dispeptice, cum ar fi grețurile, voma. Din cauza durerii, pacientul poate să se trezească din somn. Examenul obiectiv este sărac în simptome, practic fără anumite modificări patologice.

CLASIFICAREA DISFUNȚIILOR BILIARE

În conformitate cu Criteriile III de la Roma, 2006 (tab. 1), disfuncțiile sistemului biliar și sfincterului Oddi se grupează în:

- disfuncțiile vezicii biliare;
- disfuncțiile biliare ale sfincterului Oddi;
- disfuncțiile pancreatice ale sfincterului Oddi.

Tabelul 1

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN DISFUNȚIILE VEZICII BILIARE ȘI ALE SFINCTERULUI ODDI (Roma, 2006)

Diagnosticul disfuncțiilor vezicii biliare și ale sfincterului Oddi include episoade de durere localizată în epigastru și/sau în hipocondrul drept care se manifestă prin:

- episoade dureroase cu durata de 30 min și mai mult;
- simptome recurente cu diferite intervale (nu neapărat zilnice);
- durerea crește până la un nivel stabil și rezistent;
- durerea este severă, astfel încât poate întrerupe activitatea zilnică a pacientului sau pacientul apelează la serviciul de urgență;
- durerea nu este provocată de peristaltismul intestinal;
- durerea nu este influențată de modificarea poziției posturale;
- durerea nu este influențată de antiacide;
- excluderea altor patologii structurale, care ar explica originea simptomelor.

Criterii de suport. Durerea se poate asocia cu unul sau mai multe simptome ca:

- nauseea și/sau voma;
- durerea iradiază în spate, în regiunea infrasubscapulară dreaptă;
- din cauza durerii, pacientul se trezește la mijlocul nopții.

DISFUNȚIILE VEZICII BILIARE

Disfuncția vezicii biliare reprezintă afecțiunea motilității vezicii biliare, care apare ca o consecință a dereglărilor metabolice (bila suprasaturată cu colesterol) sau în urma alterării primare a motilității vezicii biliare (în absența dereglărilor de compoziție a bilei) și se manifestă simptomatic prin durere biliară cu durată mai mare de 3 luni.

Prevalența disfuncțiilor vezicii biliare nu este cunoscută, dar totuși unele studii demonstrează că durerea biliară este prezentă la circa 7,6% (bărbați) - 20,7% (femei) dintre pacienții USG negativi (la care examenul sonografic nu a depistat vreo afecțiune organică a vezicii biliare).

TABLOU CLINIC. Simptomul specific este durerea biliară, care poate fi de tip colică sau de caracter agasant, cu durată de 30 minute și mai mult, chiar până la câteva zile, cu iradiere în claviculă sau omoplatul drept, spate, apare după luarea mesei sau noaptea. Bolnavul mai acuză grețuri, vărsături bilioase, gust amar, balonări și arsuri epigastrice.

Examenul obiectiv este normal sau poate evidenția o sensibilitate la presiune în zona colecistului.

DIAGNOSTIC. Momentul esențial în diagnosticul disfuncțiilor vezicii biliare este istoricul detaliat al bolii cu reper pe evidența obiectivă a disfuncției și excluderea abnormalităților structurale.

Testele biochimice (hepatice și pancreatice) sunt de regulă în limitele normei.

Ecografia transabdominală este obligatorie în suspectarea disfuncției vezicii biliare. În prezența acestui tip de disfuncție, tractul biliar și pancreasul vor apărea normale la ecografie.

Endoscopia. În prezența datelor de laborator și ultrasonografice normale, la pacienții cu suspiciune de disfuncție a vezicii biliare, de obicei se indică endoscopia gastrointestinală, care nu va detecta afecțiuni ale esofagului, stomacului și duodenului.

Examinarea microscopică a bilei este necesară pentru excluderea microli-tiazei sau microcristalelor de colesterol. Bila obținută în timpul colangiopancreatografiei retrograde sau prin aspirația din duoden în timpul endoscopiei (după stimularea cu colecistochinină) trebuie imediat centrifugată și examinată. Pot fi evidențiate două tipuri de depozite biliare: cristale de colesterol și/sau granule de bilirubinată de calciu.

Colescintigrafia cu Tehnețiu⁹⁹ apreciază evacuarea vezicii biliare. Frația de ejecție redusă a vezicii biliare se poate identifica în disfuncția primară a vezicii biliare (în lipsa litiazei biliare). În același timp, există unele condiții care nu sunt obligatoriu asociate cu durerea biliară, dar pot reduce evacuarea vezicii biliare, așa ca: obezitatea, diabetul și unele medicamente (antagoniștii canalelor de calciu sau contraceptivele orale).

Evaluarea modificărilor de volum prin ultrasonografia transabdominală real-time. Prin metoda dată se poate măsura volumul vezicii biliare și obține o serie de rezultate pe foame sau după luarea mesei, ori după administrarea intravenoasă de analogi ai colecistochininei. Această metodă permite evaluarea volumului rezidual după evacuarea vezicii biliare și ratei umplerii după contracția vezicii biliare.

Sondaajul duodenal fracționat în disfuncția vezicii biliare (în special, în caz de hipertonie veziculară) constată:

- majorarea duratei fluxului bilei din porția A (hipertonia ductului biliar) >6 min.;
- sporirea duratei sfincterului Oddi „închis” (hipertonusul sfincterului Oddi);
- reducerea timpului fluxului bilei în porția B, în prezența volumului normal al vezicii biliare (hiperchinezia vezicii biliare);
- fluxul biliar al bilei din porția B (hiperchinezia vezicii biliare).

În hipotonia vezicii biliare sondaajul duodenal determină:

- majorarea fluxului bilei în porția B (mai mult de 60 ml);
- sporește timpul fluxului bilei vezicale;
- se reduce durata etapei sfincterului Oddi „închis” < 3 min (hipotonia sfincterului);
- se majorează viteza fazelor I – II (porția A).

Tabelul 2

CRITERII DE DIAGNOSTIC AL DISFUNȚIILOR VEZICII BILIARE (Roma, 2006)

1. Criteriile pentru disfuncțiile vezicii biliare și sfincterului Oddi (*tab. 1*)
2. Prezența vezicii biliare
3. Testele biochimice hepatice (ALT, AST, bilirubina conjugată) și/sau enzimile pancreatice normale

Algoritmul de diagnostic (*fig. 4*) în disfuncția vezicii biliare se bazează pe:

- simptomele biliare prezente (durerea biliară) trebuie evaluate sonografic și biochimic;
- în caz de rezultate normale, se recomandă examen endoscopic al tractului gastrointestinal superior;
- dacă rezultatele prezintă modificări patologice, se indică investigații suplimentare și tratament pentru patologia determinată;
- lipsa modificărilor după toate măsurile de diagnostic necesită efectuarea colecistografiei vezicii biliare cu administrare de colecistochinină;
- la evacuarea vezicii biliare mai puțin de 40%, se poate recomanda colecistectomia;
- evacuarea normală a vezicii biliare reprezintă indicație pentru efectuarea colangiopancreatografiei endoscopice retrograde;

- în lipsa calculilor sau a altor condiții patologice în ductul biliar comun se efectuează manometria sfincterului Oddi

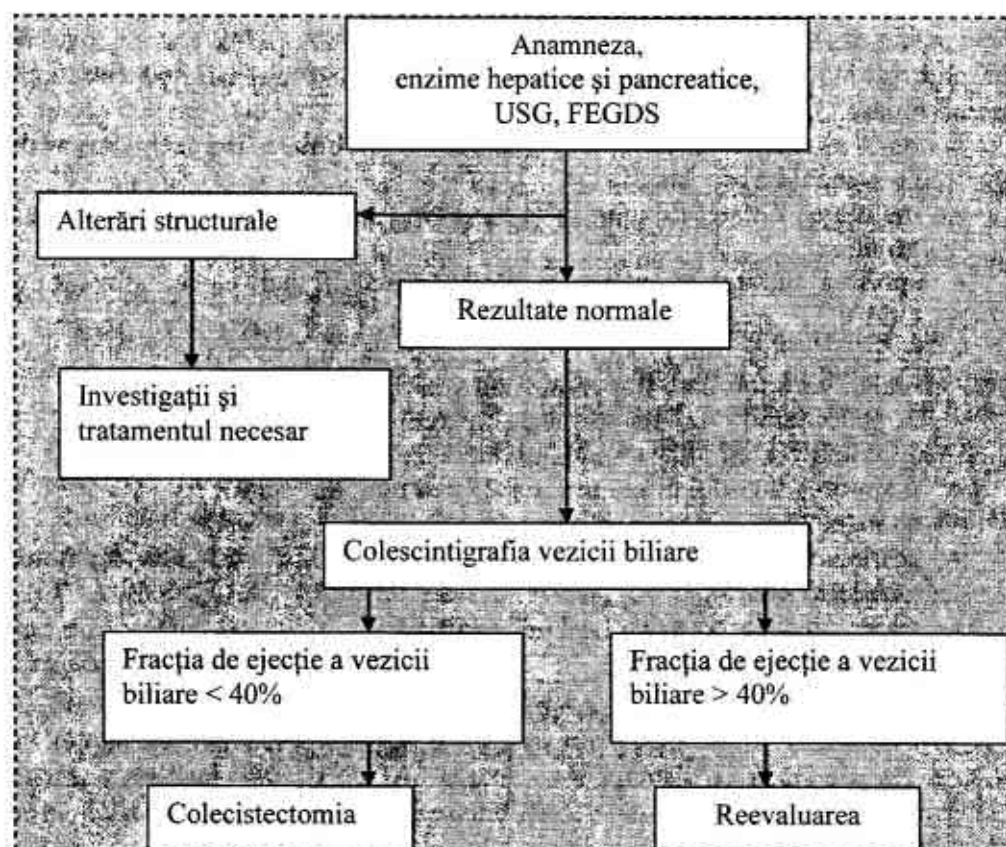


Fig. 4. Algoritm de diagnostic și management al disfuncțiilor vezicii biliare

TRATAMENT

Principii dietetice în disfuncțiile biliare:

- se recomandă alimentația fracționată (4-5 ori pe zi);
- se indică produsele care posedă acțiuni lipotropă: brânză de vaci, terciul de hrișcă și ovăz, verdețuri, carnea negrăasă de vită și pește;
- se exclud din alimentație bucatele prăjite, condimentate, ceapa, usturoiul, alcoolul, cafeaua, cacao, nucile;
- în prezența constipațiilor se recomandă alimentele care favorizează evacuarea conținutului intestinal, cum ar fi: chefirul, dovleacul, morcovul, dovleceii, prunele, curaga, portocalele, perele etc.

Tratament medicamentos. Preparate care accelerează motilitatea vezicii biliare: *coleretice* și *colechinetice* (vezi cap. „Colecistita cronică alitiazică”).

Preparate ce micșorează hipersensibilitatea viscerală:

- prokinetice: *domperidon (motilium)*, *metoclopramid (cerucal)*;
- asocierea dintre spasmolitice și coleretice (*adeston*);
- terapia de substituție cu enzime pancreatice care se indică ținând cont de secreția acidă gastrică, precum și de funcția excretorie a pancreasului (*pancreatin, kreon 1000* sau *25000, panzinorm, pancitrat etc.*)

DISFUNȚIILE SFINCTERULUI ODDI

Disfunțiile sfincterului Oddi reprezintă motilitatea anormală a sfincterului Oddi, asociată cu durerea din hipocondrul drept, cu sporirea enzimelor hepatice sau pancreatice, cu dilatarea ductului biliar comun sau cu asocierea episoadelor de pancreatită la pacienții colecistectomizați. Prevalența disfuncțiilor sfincterului Oddi este de 1,5%. Femeile suferă mai frecvent de simptome ale disfuncției sfincterului Oddi decât bărbații.

PATOGENIE. Sfincterul Oddi este un segment de mușchi neted, circular și longitudinal, care încorporează calea biliară comună și canalul pancreatic; este format din 3 sfinctere: biliar, pancreatic, ampular (*fig. 1*).

Funcțiile sale constau în:

- menținerea rezistenței fluxului biliar pentru umplerea veziculei biliare între mese;
- reglarea fluxului biliar în duoden;
- prevenirea refluxului biliar în duoden.

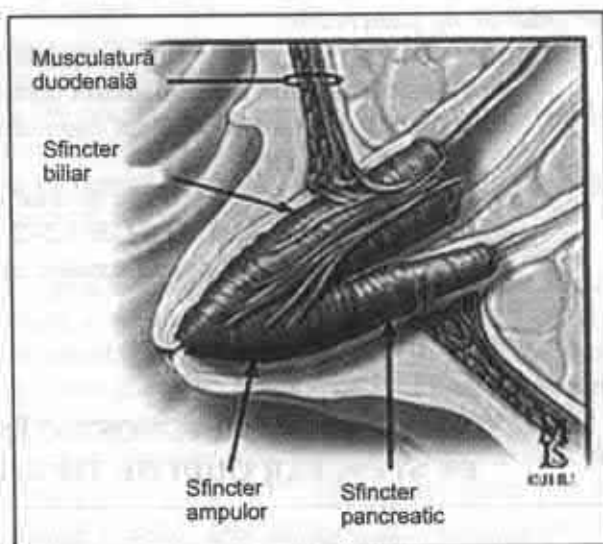


Fig. 1. Anatomia sfincterului Oddi

După colecistectomie are loc o restructurare a proceselor de formare și secreție biliară. Este bine cunoscut că vezica biliară posedă o multitudine de funcții (de depou, de concentrare și de evacuare biliară, de absorbție, secretorie, hormonală etc.) prin intermediul cărora favorizează sincronismul lucrului dintre sistemul sfincterial și zona biliopancreatoduodenală. Înlăturarea organului funcțional (vezica biliară), precum și lipsa rolului său fiziologic necesită o adaptare a organismului la condițiile noi create, legate cu eliminarea bilei vezicale din procesul de digestie și modificarea funcției excretorii hepatice. Mecanismul de restructurare a organismului implică un complex de interrelații neuroumorale, ce induce reducerea fluxului biliar, stagnarea și concentrarea biliară în ducturile biliare. La unii pacienți această adaptare nu are loc și ca rezultat se dezvoltă manifestările clinice caracteristice.

În cadrul Conferinței Internaționale de Gastroenterologie (2002), s-a constatat că disfuncția sfincterului Oddi se referă nu la o patologie bine determinată, ci la o stare cu interrelații variabile dintre disfuncție – simptom.

CLASIFICARE. Disfuncțiile sfincterului Oddi se divizează în *disfuncții de tip biliar* și *disfuncții de tip pancreatic*. *Disfuncțiile de tip biliar* se clasifică în 3 grupe:

- disfuncția sfincterului Oddi de *tip I (biliar veridic)*: durere biliară tipică, coledoc dilatat > 12 mm, reținerea substanței de contrast în coledoc > 45 min și devierea indicilor biochimici (ALT, AST, FA);
- disfuncția sfincterului Oddi de *tip II (biliar posibil)*: durere tipică, plus unul sau două criterii sus-enumerate;
- disfuncția sfincterului Oddi de *tip III (biliar suspect)*: durere tipică, dar fără anumite semne obiective.

Respectând același algoritm, s-a realizat și o clasificare a *disfuncției de sfincter Oddi de tip pancreatic*:

- *tip I* – durere de tip pancreatic (echivalentă cu durerea din pancreatita cronică), valoarea amilazei sau lipazei serice este de 1,5-2 ori mai mare decât valoarea normală, diametrul canalului pancreatic este de peste 6 mm (cap) sau 5 mm (corp);
- *tip II* – durere de tip pancreatic și unul dintre următorii indici: valoarea amilazei sau lipazei serice este de 1,5-2 ori mai mare decât indicele normal sau diametrul canalului pancreatic este de peste 6 mm (cap) sau 5 mm (corp);
- *tip III* – durere de tip pancreatic.

Tabelul 3

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN DISFUNȚIILE DE SFINCTER ODDI DE TIP BILIAR (Roma, 2006)

1. Criteriile pentru disfuncțiile vezicii biliare și ale sfincterului Oddi (*tab. 1*)
2. Nivel normal de amilază și lipază serică

Criterii de suport:

- activitatea sporită a transaminazelor serice (ALT, AST), a fosfatazei alcaline și/sau a bilirubinei conjugate;
- relatarea a două sau a mai multe episoade recente dureroase.

Tabelul 4

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN DISFUNȚIILE DE SFINCTER ODDI DE TIP PANCREATIC (Roma, 2006)

1. Criteriile pentru disfuncțiile vezicii biliare și ale sfincterului Oddi (*tab. 1*)
2. Nivel sporit de amilază și lipază serică.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul disfuncțiilor sfincterului Oddi se bazează pe simptomatologia clinică, dominată de durerea biliară, pe rezultatele testelor biochimice și pe metodele instrumentale.

Metode indirecte noninvazive

Teste biochimice sangvine. Se recomandă aprecierea nivelului de bilirubină, fosfatază alcalină, transaminaze, amilază, lipază. Investigațiile se efectuează în timpul accesului dureros sau nu mai mult de 6 ore de la producerea lui (cel puțin de două ori). Creșterea de două sau de mai multe ori a indicilor (enumerați mai sus) are importanță diagnostică.

Examenul ultrasonografic. Pentru determinarea diametrului canalului pancreatic se utilizează USG pe nemâncate sau după probele funcționale: dejun bogat în grăsimi, probă cu secretină (1 μg/kg). După aplicarea probelor funcționale (exemplu proba cu secretină), prin intermediul USG se determină diametrul ductului pancreatic peste fiecare 15 minute, timp de 1 oră. În mod normal, după stimularea secreției pancreatice cu secretină, inițial timp de 30 min, ductul pancreatic se dilată, ulterior normalizându-și dimensiunile. Dacă ductul rămâne dilatat mai mult de 30 min, aceasta ne indică dereglarea permeabilității lui.

Coledocoscintigrafia (cu Th 99) prezintă o majorare a timpului de tranzit al radiofarmaceutului din regiunea hilului hepatic la duoden.

Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică este una din cele mai sigure metode de a obține o colangiogramă sau pancreatogramă adecvată.

Metode invazive

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică și manometria sfincterului Oddi. Semnele indirecte de creștere a tonusului sfincterului Oddi sunt: coledoc > 12 mm, reținerea substanței de contrast în coledoc > 45 min. Disfuncția canalului pancreatic este indicată de dilatarea ductului mai mult de 5 mm și de încetinirea evacuării substanței de contrast din lumenul lui.

Ca metodă sigură, „standard de aur”, în stabilirea disfuncției sfincterului Oddi este *manometria* cu utilizarea sondei în formă de „T”, care se introduce prin intermediul colangiopancreatografiei retrograde endoscopice urmărind: presiunea bazală și contracțiile fazice anterograde sau retrograde, simultane ale sfincterului Oddi. Sporirea presiunii bazale a sfincterului Oddi (peste 40 mm Hg) este echivalentă cu stenoza sfincterului Oddi (tab. 5).

Tabelul 5

PARAMETRII PRESIUNII ÎN SISTEMUL BILIAR (Leisner L., 2001)

Presiunea bazală în coledoc	10 mm Hg
Presiunea bazală proximal de ampulă duodenală	5-8 mm Hg
Presiunea bazală a sfincterului Oddi	19 mm Hg
Presiunea sfincterului Oddi în timpul contracției	120 mm Hg
Frecvența contracțiilor	4 pe min.
Durata episodului de presiune crescută	4 sec

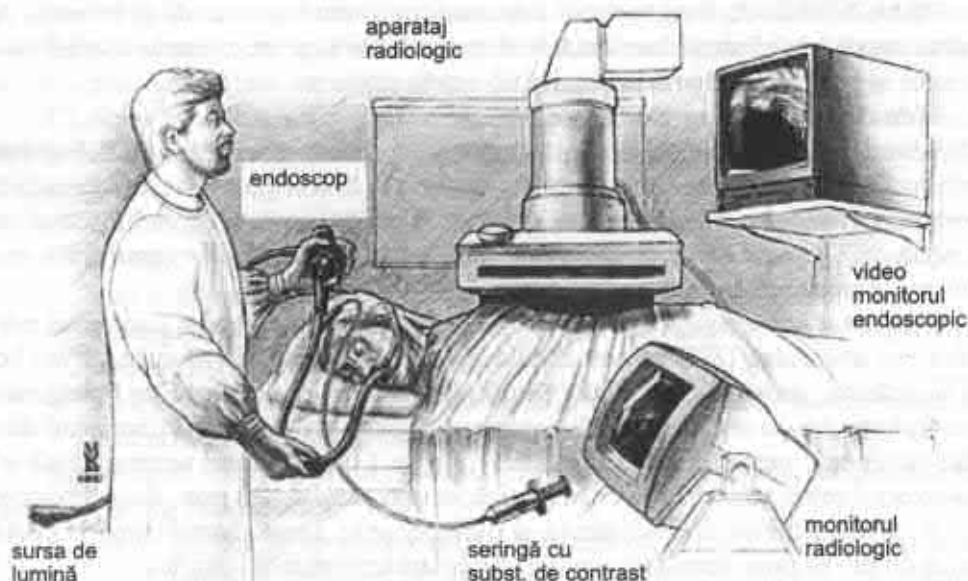


Fig. 2. Manometria – „standard” de aur în diagnosticul disfuncțiilor de sfincter Oddi

TRATAMENT. Principiile generale ale *dietoterapiei* în disfuncțiile sfincterului Oddi sunt:

- alimentare fracționată de 5-6 ori pe zi (care favorizează normalizarea presiunii în duoden și reglează evacuarea vezicii biliare și a sistemului ductular);
- se exclud bucatele grase, prăjite și condimentate, apa gazată, băuturile alcoolice (pot induce spasmul sfincterului Oddi);
- se recomandă fructe, legume proaspete, cum ar fi: morcov, dovleac, dovlecei, zarzavaturi, pepene galben, prune, portocale, pere (aceste produse reglează tranzitul intestinal care, ulterior, induce normalizarea presiunii intraabdominale și a pasajului biliar în duoden).

Tratamentul medicamentos. În cazul disfuncțiilor sfincterului Oddi, se utilizează preparatele cu efect spasmolitic din oricare clasă farmacologică, dar care ajung în concentrație activă plasmatică într-o perioadă scurtă de timp (*nitrați, colinoblocanți, antispastice miotrope*). Antispasticele sunt caracterizate în capitolul „Colecistita cronică alitiazică”.

Unul dintre preparatele indicate în hipertonusul atât al segmentului biliar, cât și al segmentului pancreatic al sfincterului Oddi este *mebeverina hidroclorid* – blocant al canalelor de sodiu. Doza este de 200 mg, de 2 ori pe zi. Medicamentul ameliorează rapid durerea din hipocondrul drept, greața, meteorismul. *Himecromon (odeston)* posedă acțiune spasmolitică selectivă asupra sfincterului Oddi și sfincterului ductului pancreatic, ameliorează fluxul bilei în duoden, reduce presi-

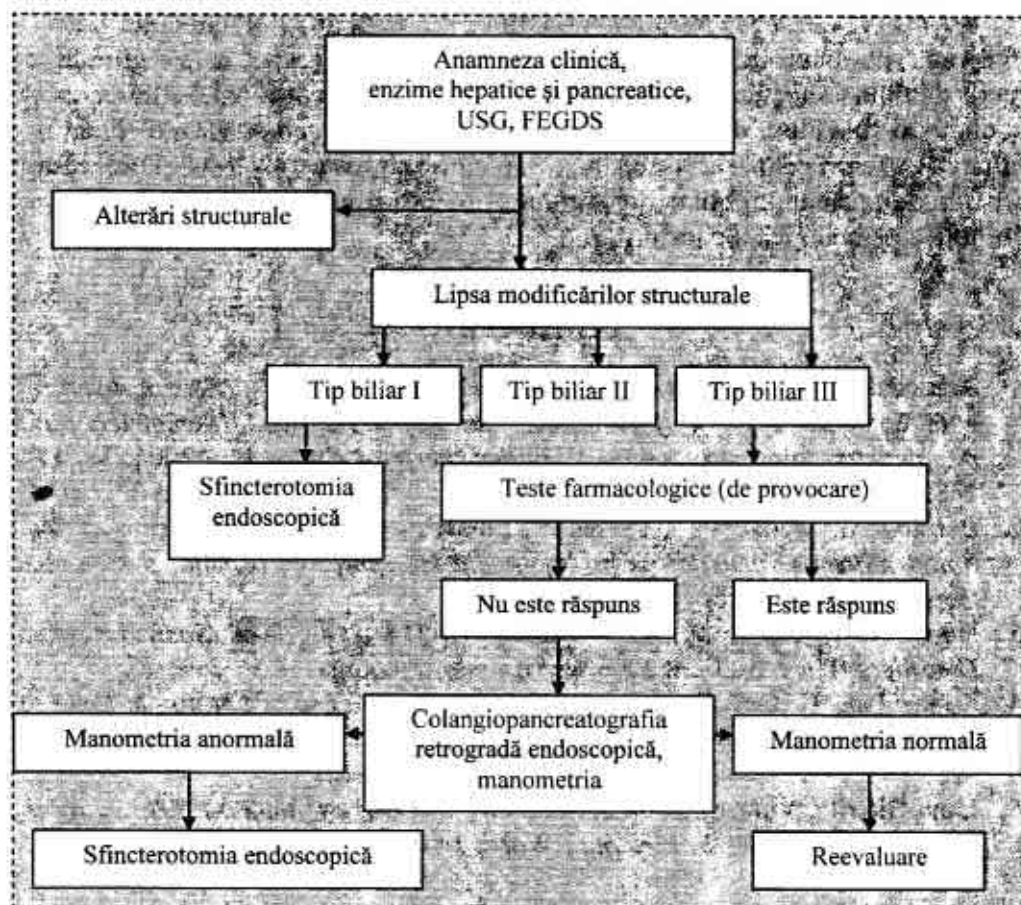


Fig. 3. Algoritm de diagnostic și de evaluare pentru disfuncțiile sfincțerului Oddi

unea în sistemul biliar, nu acționează asupra miocitelor de altă localizare. *Clorpromazina* este un antagonist al calmodulinei, posedă acțiune spasmolitică asupra sfincțerului Oddi.

Efect relaxant asupra sfincțerului Oddi au preparatele sedative, psihotrope, în special la pacienții cu simptome neurologice. Administrarea îndelungată a preparatelor enumerate poate preveni dezvoltarea stenozei sfincțerului Oddi.

Pentru bolnavii cu tipul biliar de disfuncție a sfincțerului Oddi, cu simptomatologie trenantă și severă, se obține o ameliorare clinico-biochimică numai prin *sfincțerotomia endoscopică*. Injectarea endoscopică de *toxina botulinică* (inhibitor al eliminării acetilcolinei) în sfincțerul Oddi constituie o alternativă terapeutică (s-a observat reducerea cu 50% a presiunii bazale a sfincțerului Oddi). În tipul pancreatic de disfuncție a sfincțerului Oddi, terapia standard este sfincțeroplastia și litoplastia pancreatică (tratamentul medicamentos este util în stadiile inițiale).

PROFILAXIA primară a disfuncțiilor biliare implică tratamentul precoce al dereglărilor neurotice, eliminarea stărilor de conflict, respectarea regimului de lucru și odihnă, efectuarea exercițiilor fizice, alimentația rațională, eliminarea alcoolului și fumatului din consumul zilnic. **Profilaxia secundară** a disfuncțiilor biliare se axează pe măsuri direcționate spre prevenirea acutizărilor și progresării afecțiunilor sistemului biliar și gastrointestinal, tratamentul balneosanatorial, reabilitarea psihologică a pacienților.

Bibliografie

1. Arguedas M. R., Linder J. D., Wilcox C. M., *Suspected sphincter of Bistriz L. et al. Sphincter of Oddi dysfunction. Oddi dysfunction type II: empirical biliary sphincterotomy or manometry-guided therapy?* Endoscopy 2004; 36: 174-178.
2. Bertalan V., Madacsy L., Pavics L., Lonovics J., *Scintigraphic sign of functional biliary obstruction is pathognomic for sphincter of Oddi dysfunction.* Hepatogastroenterology 2004; 51: 76-81.
3. Douglas A., Drossman M. D. *ROME III. The Functional Gastrointestinal Disorders.* Third Edition. 2006 www.romcriteria.org
4. Friedenberf F., Gollamudi S., Parkman H. P., *The use of botulinum toxin for the treatment of gastrointestinal motility disorders.* Dig Dis Sci 2004; 49: 165-175.
5. Lana Bistriz, Vincent G Bain, *Sphincter of Oddi dysfunction: Managing the patient with chronic biliary pain* World J Gastroenterol 2006; 12(24): 3793-3802.
6. Varadarajulu S., Hawes R. H., Cotton P. B., *Determination of sphincter of Oddi dysfunction in patients with prior normal manometry.* Gastrointest Endosc 2003; 58: 341-344.
7. Wehrmann T., *Sphincter of Oddi dysfunction: cut and inject, but don't measure the pressure?* Endoscopy 2004; 36: 179-182.
8. Калинин А. В., *Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение //Клин.перспективы гастроэнтерол., гепатол.-2002.-3.-С.-25-34.*

BOLILE FICATULUI

HEPATITELE CRONICE

Conform Recomandărilor Congreselor European (Roma, 1988) și Mondial (Los-Angeles, 1994) de gastroenterologie, hepatita cronică este definită ca un proces inflamator difuz polietologic în ficat ce durează mai mult de 6 luni. Hepatita cronică este o boală de sine stătătoare și nu o stare de tranziție de la hepatita acută la ciroza hepatică; are un tablou clinic, imunologic, biochimic și morfologic bine delimitat (OMS, 1976, 1978, 1984).

Hepatita cronică este o patologie cu răspândire largă în lume: 50-60 bolnavi la 100000 locuitori (A. Bliugher, 1984). După datele Sorinson S. (1997), circa 5% din populația adultă suferă de hepatită cronică.

ETIOPATOGENIE. Printre factorii etiologici implicați în producerea hepatitei cronice se situează infecțiile cu virusuri hepatice și factori nonvirali (autoimuni, alcool, medicamente și alți xenobiotici, factorii metabolici). Hepatitele de etiologie virală sunt patologii de natură infecțioasă cu afectarea predominantă a ficatului. Către virusurile cu acțiune hepatotropă se referă virusurile hepatice A, B, C, D, E, G, TT, acest „alfabet” al hepatitelor virale tot lărgindu-se pe parcursul anilor. Însă, nu toate dintre aceste virusuri enumerate evoluează spre cronicizare. Potențial de cronicizare a fost demonstrat doar pentru virusurile B, C, D, G.

O semnificație socială reprezintă infecția cu VHB, VHC, VHD, având în vedere persistența lor îndelungată în organism și procentul mare de cronicizare cu potențial evolutiv spre ciroză hepatică. Proporția trecerii în forma cronică nu este identică pentru toate tipurile de virusuri hepatice: pentru hepatita cu virus B este de 5-10%, pentru hepatita C – 30-70%, pentru hepatita D – 20-50%.

Patogenia hepatitelor cronice este complexă și depinde de factorul etiologic. HC virale se dezvoltă prin mecanisme direct citopatice (pentru infecțiile cu VHC și VHD) și prin mecanisme mediate imun (infecțiile VHB, VHC, VHD). Pentru hepatita autoimună, ciroza biliară primitivă, colangita primară sclerozantă factorii patogenetici determinanți sunt în legătură cu tulburările de imunitate, prin sinteza de autoanticorpi către diferite structuri hepatice, posibil determinate genetic.

În grupul de patologii metabolice (boala Wilson, hemocromatoza, deficit de alfa1-antitripsină), rolul patogenetic de bază ține de anumite tulburări ereditare în activitatea enzimelor implicate în metabolismul cuprului (boala Wilson), fierului (hemocromatoza), alfa1-antitripsinei (deficitul de alfa1-antitripsină). Drept rezultat, depozitele excesive de cupru sau fier în ficat duc la afectare hepatică cu dezvoltarea fibrozei.

Leziunile hepatice toxice (medicamente, alcool, toxine industriale și agricole) depind de dozele, de durata expoziției la xenobiotic și de interferențele cu căile metabolice specifice ale hepatocitului.

CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE

(Los Angeles, 1994)

- **Hepatita autoimună** (tip I, tip II, tip III) este o hepatită predominant periportală, de obicei, cu hipergamaglobulinemie și autoanticorpi, care este sensibilă la terapia imunosupresivă în cele mai multe cazuri. Boala este considerată "a priori" cronică, dar este acceptată și descrierea care o deosebește de forma acută. Dacă este prezentă ciroza, acest fapt trebuie să fie specificat.
- **Hepatita cronică B** se definește ca o boală cronică a ficatului de tip inflamator, cauzată de virusul hepatitei B, durează șase luni sau mai mult, are potențial evolutiv spre ciroză sau este asociată cu ciroza.
- **Hepatita cronică D** – boală inflamatorie a ficatului cauzată de virusul hepatitei D, în legătură cu infecția HBV, care durează șase luni sau mai mult, cu potențial evolutiv spre ciroză sau asociată cu ciroza.
- **Hepatita cronică C** – boală inflamatorie a ficatului cauzată de virusul hepatitei C, care durează șase luni sau mai mult, cu potențial evolutiv spre ciroză sau asociată cu ciroza.
- **Hepatita cronică neclasificabilă ca virală sau autoimună (10-25%)** – boală inflamatorie a ficatului, care durează șase luni sau mai mult și apare fiind cauzată de un virus hepatic sau prin autoimunitate, dar pentru care nu există o distincție clară între aceste două etiologii.
- **Hepatita cronică drog-indusă (medicamentoasă)** – boală inflamatorie a ficatului, care durează șase luni sau mai mult; se dezvoltă ca efect advers al medicamentului prin: efect toxic direct al medicamentului sau al metaboliților săi; răspuns idiosincrazic la medicament sau la metaboliții săi.
- **Ciroza biliară primitivă** – boală inflamatorie distructivă a canaliculilor biliari interlobulare și septale, probabil produsă prin autoimunitate, cu potențial evolutiv spre ciroză sau asociată cu ciroza.
- **Colangita sclerozantă primitivă** – inflamație cronică fibrozantă progresivă a canaliculilor biliari de etiologie necunoscută care afectează concomitent sistemele canaliculilor biliari extrahepatice și intrahepatice, provocând ciroză biliară și insuficiență hepatică.
- **Boala Wilson** – boală cronică de ficat, cauzată de o tulburare ereditară a metabolismului cuprului, cu potențial de evoluție spre o insuficiență hepatică fulminantă sau spre o hepatită cronică, sau ciroză, sau o asociere dintre acestea. Gena defectivă – pe brațul lung al cromozomului 13.

- *Boala hepatică prin deficit de alfa-1-antitripsină*
- *Hepatita criptogenică* – de etiologie neprecizată.

MORFOLOGIC, hepatita cronică se caracterizează prin leziuni difuze inflamator-distrofice ale ficatului, însoțite de infiltrate histiolimfoplasmocitare ale tracturilor portale, hiperplazia reticuloendoteliocitelor stelare (macrofagelor), fibroză moderată în asocieră cu distrofie hepatocitară, cu păstrarea structurii lobulare a ficatului. Din punct de vedere morfologic, HC se clasifică în persistentă, activă, lobulară și septală (tab. 1).

Tabelul 1

CLASIFICAREA ANATOMOPATOLOGICĂ

- *Hepatita cronică persistentă* se caracterizează prin prezența unui infiltrat inflamator, cu celule mononucleare în spațiile porte, cu respectarea plăcii limitante, păstrarea arhitectonicii lobulare și absența fibrozei.
- *Hepatita cronică activă* se caracterizează prin existența periportală, inter- și intralobulară a unui infiltrat inflamator limfo- și plasmocitar și prin prezența *piecemeal necrosis*, care constituie marca histologică a acestui tip lezional.
- *Hepatita cronică lobulară*. Leziunile morfologice se aseamănă histologic cu hepatita acută, dar persistă mai mult de 6 luni. Se caracterizează prin: inflamație intralobulară și necroză focală. Nu se înregistrează prezența *piecemeal necrosis*, a necrozei confluențe sau în punte și a fibrozei.
- *Hepatita cronică septală*. Noțiunea desemnează formarea de septuri neinflamatorii, ca dominantă lezională, dar fără restructurarea arhitectonicii lobulare. Poate reprezenta leziuni reziduale ale hepatitei cronice persistente sau active.

Necroza și inflamația reflectă agresivitatea procesului, iar extensia fibrozei se asociază determinând regenerarea nodulară.

Consensul actual de clasificare histologică impune o cuantificare adecvată a gradului necro-inflamator și stadiului fibrozei stabilite pentru precizarea diagnosticului, evaluare prognostică și monitorizare a efectului terapiei. S-a adoptat un sistem numeric de scor (1981) care a înlocuit clasificarea Grupului Internațional pe criterii pur morfologice. Scorurile numerice pentru gradul și stadiul bolii (Knodell, grila Metavir, Scheuer, Ludwig, Bianchi, Ishak, Prodromos Hytirogion) trebuie folosite în monitorizarea bolnavilor în timpul terapiei.

Cel mai răspândit sistem este **scorul Knodell** (tab. 2), care apreciază activitatea histologică prin cuantificarea a patru modificări lezionale: *necroză periportală și în punte; necroză intralobulară; inflamație portală; fibroză*. În serviciile de hepatologie, diagnosticul și terapia se recomandă și se apreciază prin determinarea gradului și a stadiului leziunilor histologice.

Tabelul 2

SCORUL KNODELL (1981)

1. Necroză periportală (NP) și necroză în punte	
NP absentă	0
NP minimă	1
NP moderată (<50% SP)	3
NP severă (>50% SP)	4
NP moderată și necroză în punte	5
NP severă și necroză în punte	6
Necroză multilobulară	10
2. Leziuni degenerative și necroză lobulară	
Absente	0
Minime (corpi acidofili, celule balonizate în <1/4 lobuli)	1
Moderate (1/4 - 2/3 din lobuli)	3
Severe (> 2/3 lobuli)	4
3. Inflamație portală	
Absentă	0
Minimă (câteva celule inflamatorii în <1/4 SP)	1
Moderată (numeroase celule inflamatorii în 1/4 - 2/3 SP)	3
Severă (grupări compacte de celule inflamatorii în 2/3 SP)	4
4. Fibroză	
Absentă	0
Fibroză portală minimă	1
Fibroză în spațiul Disse	1
Fibroză în punte	3
Ciroză	4

Notă: **Concluzie:** Scorul activității: 1+2+3; Scorul fibrozei: 4; **Scor final:** 7 – 14 = hepatită cronică persistentă; > 14 = hepatita cronică activă.

Boala necesită, deci, o definiție multicriterială : etiologică, histologică prin scor numeric de grad și stadiu, formă clinică, profil serologic, viremie și biochimie. Acestea trebuie apreciate evolutiv în diverse etape terapeutice. Gradul și stadiul leziunilor se notează separat.

TABLOU CLINIC. Sindroamele clinice generale ale HC sunt: *astenovegetativ, dispeptic, de hepatomegalie, algic, de disnutriție, icteric, de colestază, de splenomegalie, de hipertermie, hemoragic, fenomenele extrahepatice, de endocrinopatie.*

Astenia, reducerea potențialului de lucru, fatigabilitatea, labilitatea emoțională, insomnia, scăderea capacității de concentrare, cefaleea – toate aceste semne fac parte din *sindromul astenovegetativ*, prezența căruia poate indica dereglarea funcției hepatice.

Durerile surde în hipocondrul drept, *senzațiile de greutate*, compresiune în această zonă, de obicei, sunt condiționate de reacția capsulei ficatului (a tunicii seroase, a peritoneului visceral) la extinderea provocată de hepatomegalie.

Reducerea poftei de mâncare, grețurile, mai rar, voma, eructațiile, senzațiile de greutate și de plenitudine în epigastru, intoleranța alimentelor grase, balonarea abdomenului, constipațiile, pruritul cutanat, intoleranța alcoolului și a fumului de țigară – acestea formează **sindromul dispeptic**, care deseori este prezent la pacienții cu hepatite acute și cronice.

Febră, artralgii, mialgii, crampe musculare se atestă în hepatitele virale acute (perioada preicterică), hepatitele virale cronice cu activitate severă, în hepatitele alcoolice acute, în hepatitele toxice, autoimune, în cancer hepatic.

Icter, prurit cutanat, xantelasme, xantoame, modificarea culorii scaunului și a urinei, tegumentele de culoare mai întunecată, uscate se remarcă în cadrul **sindromului de coleastăză**, care se dezvoltă la pacienții cu hepatite virale acute și cronice, cu hepatite alcoolice, toxice, colestatice primare, autoimune, etc.

Hemoragii nazale și rectale, gingivoragii, hematoame subcutanate, hemoragii gastrointestinale sunt proprii **sindromului hemoragic** în cadrul patologiei hepatice grave.

Tulburări endocrine: reducerea libidoului, dereglări ale ciclului menstrual, impotență, glandă tiroidă mărită și/sau disfuncția ei, diabet zaharat, ginecomastie, atrofie testiculară – sunt caracteristice pentru HC virale, autoimune, evoluție gravă.

Nu rareori se depistează și manifestări extrahepatice: vasculite hemoragice, glomerulonefrite, limfadenopatii etc.

Semne fizicale. Modificarea principală este **hepatomegalia** cu consistența ficatului normală sau ușor crescută, cu suprafața netedă, posibil, dureroasă și cu marginea organului rotunjită. Frecvent se asociază **splenomegalia** moderată (mărirea evidentă a dimensiunilor splinei sugerează prezența cirozei hepatice).

Steluțele vasculare (angioame vasculare) pot fi unice, rar – multiple, dimensiunile pot fi de la câțiva milimetri până la 2 cm și mai mult. La compresiune dispar ramificațiile radiale și se observă pulsația centrală, care dispare și ea la o compresiune mai îndelungată. Steluțele vasculare se situează pe gât, față, umeri, mâini, torace, spate. Pot fi și pe mucoasa palatului dur, a faringelui, mai rar – pe cea nazală. Steluțele vasculare, de obicei, apar în maladiile hepatice active – hepatitele cronice grave. Odată cu ameliorarea stării bolnavului se reduc și angioamele vasculare, care pot să și dispară. Ca mecanism de formare a lor este considerată creșterea conținutului de *hormoni estrogeni* în sânge sau activarea substanțelor vasoactive: a feritinei, a histaminei, a bradikininei; modificarea sensibilității receptorilor vasculari către aceste substanțe.

Eritemul palmar și plantar se întâlnește rar la bolnavii cu HC. Reprezintă o hiperemie simetrică, în pete, a palmelor și a plantelor în regiunile tenară și hipotenară. Este posibilă și hiperemia vârfurilor degetelor. La compresiune eritemul devine mai pal. Acest simptom se explică prin anevrismele arteriovenoase. **Unghiile albe** deseori se combină cu *pielea „de pergament”*.

Contractura Dupuytren reprezintă o contractură flexorie a degetelor mâinii și rareori se depistează la bolnavii cu HC.

Culoarea tegumentelor poate fi modificată – nuanță subicterică și ictericitate, paliditate, culoare de bronz. Uneori pe tegumente pot apărea xantome, situate intradermal, se localizează pe pleoape (xantelasme), pe mâini, coate, genunchi, plante, fese, în axile. Proveniența lor este cauzată de hiperlipidemie, hipercolesterolemie, caracteristice pentru sindromul de colestază.

Prezența *pruritului cutanat* poate fi depistată în timpul inspecției prin urme de excoriații, cruste, eroziuni, pete hiperpigmentate. Apariția pruritului este legată de creșterea nivelului de acizi biliari în sânge și de iritarea ulterioară a receptorilor cutanați.

Mirosul hepatic (foetor hepaticus) se poate releva la respirația pacientului cu hepatite acute și cronice grave; la fel pot să miroase și transpirația, urina, masele vomitive ale bolnavului. Cauza mirosului hepatic este disbalanța aminoacizilor din cadrul patologiei hepatice severe, cu acumularea aminoacizilor aromatici și a produsului metabolismului proteic – metilmercaptanului. În caz de comă hepatică endogenă, mirosul poate fi comparat cu cel al ficatului proaspăt, iar în caz de comă hepatică exogenă – cu mirosul de sulf sau fructe răskoapte.

Ascita – acumularea unei cantități de lichid în cavitatea peritoneală, rareori este observată la pacientul cu hepatită cronică. Ascita poate evolua tranzitor în hepatită acută etilică, la pacienții cu formele grave ale hepatitelor cronice virale și hepatitelor autoimune.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul de laborator include cercetarea parametrilor biologici, care reflectă sindroamele patofiziologice de bază (tab. 3 - 7).

Tabelul 3

INDICATORII SINDROAMELOR PRINCIPALE ALE DIAGNOSTICULUI DE LABORATOR AL PATOLOGIEI HEPATICE

Sindromul	Indicatorii de laborator caracteristici sindromului dat
Citolitic	ALT, AST, LDH-4, LDH-5, monofosfaldolaza, arginaza, glucozo-6-fosfataza, histidaza, sorbitoldehidrogenaza, Fe
Colestatic	Bilirubina, fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, GGTP, coleglicina, colesterolul, acizii colici, β -LP, trigliceridele, fosfolipidele
Imuno-inflamator	Leucocitele, neutrofilele nesegmentate, limfocitele, VSH, acizii sialici, globulinele, proba cu timol, haptoglobina, lizozimul, complementul C ₃ , IgA, IgM, IgG, autoanticorpi: MA, AMA, ANA, LKM, LP, ASMA, etc., imunitatea celulară, crioglobuline etc.
Insuficienței hepatocelulare (hepatopriv)	Proteina sumară, protrombina, albuminele, factorii de coagulare, fibrinogenul, ceruloplasmina, proba cu brom-sulfaleină, proba indocianică, proba antipirinică, proba galactozică.
Dishormonozei	Toleranța la glucoză, IIR, peptida-C, TSH, ACTH, cortizolul, T3, T4 etc.
De șuntare porto-cavă	Amoniac și derivații lui, fenol, aminoacizi (triptofan, tirozină, metionină, fenilalanină)

Hepatocitoliza. Sindromul citolitic (tab. 3, 4) este direct proporțional cu intensitatea agresiunii și reprezintă dovada depășirii stadiului infrastructural lezional. **Creșterea transaminazelor** comportă valori mari în hepatitele acute (>10N), iar în hepatitele cronice fac dovada reacției agresive a hepatocitului, care determină un sindrom umoral specific, după ce constituenții majori hepatocitari traversează membrana celulară. ALT și AST sunt parametrii cei mai folosiți, datorită corelației clasice cu necroza. Valorile transaminazelor sunt importante în câteva momente-cheie ale bilanțului bolnavului: **la stabilirea diagnosticului pozitiv; la aprecierea stadiului a evoluției; la aprecierea terapiei eficiente sau a eșecului, recăderii; ca markeri pentru noi factori de agresiune.**

Importanță deosebită are interpretarea comportamentului transaminazelor în cursul terapiei cu antivirale sau cu imunosupresive. Astfel, în hepatita cronică B, acest comportament este factor predicativ de răspuns eficient, dacă are valori mari inițial, dacă valorile cresc (tranzitor) în lunile 2 - 3 de tratament. În hepatita cronică C, valorile sunt fluctuante, mai mici, iar creșterea în timpul tratamentului semnifică fie recăderea, fie apariția anticorpilor antiInterferon. Creșterea "nejustificată" în evoluție impune reconsiderarea diagnosticului, afirmarea eșecului terapiei sau intervenția unui nou factor de agresiune.

Factorii care condiționează **sideremia** în hepatita cronică sunt: mici hemolize, eliberarea de legătură feritinică, creșterea absorbției intestinale a fierului exogen, fixarea în sistemul reticulohistiocitar. Condiționarea multiplă a nivelului sideremiei îi conferă un indice redus de specificitate.

Prealbumina reprezintă o fracție proteică. În HCA există un paralelism între scăderea ei, inflamație și citoliză. În HCP, valorile sunt fără semnificație.

Tabelul 4

INDICATORII SINDROMULUI CITOLITIC

Denumirea și norme	Descriere
Alaninamino-transferaza (ALT) Norma: 7 - 40 UI/l (0,1 - 0,45 mmol/g.l - prin metoda Reitman-Frenkel)	Catalizează transferul grupei aminice de la alanină la alfa-cetoglutarat. ALT se depistează în mușchii scheletului, ficat, cord. Cele mai mari concentrații de ALT sunt în ficat. În mușchiul cardiac ALT este mai puțin decât AST. De asemenea cantități mici de ALT sunt în pancreas, splină, plămâni. În patologia hepatică, în prezența citolizei, în primul rând, crește ALT (mai ales, în hepatitele acute), deoarece enzima este localizată în citoplasmă și este rapid eliminată din celulă în sânge. În perioada acută a hepatitelor virale coeficientul de Ritis variază 0,55 - 0,83. Pentru afectarea alcoolică a ficatului coeficientul de Ritis >2. Hepatitele cronice se caracterizează prin fermentemie moderată.

Continuarea tab. 4

<p>Aspartatamino-transferaza (AST) Norma: 10-30 UI/l (0,1 - 0,68 $\mu\text{mol/l}$) – prin metoda unificată Reitman-Frenkel)</p>	<p>Catalizează transferul grupei aminice de pe asparaginat pe alfa-cetoglutarat. Este răspândită în țesuturile omului (cord, ficat, mușchi scheletici, rinichi, pancreas, plămâni etc.). Are izoenzime mitocondriale și citoplasmice. În mod normal serul conține numai izoenzima citoplasmică.</p> <p>Activitatea AST crește într-un șir de patologii, mai ales, în leziunile țesuturilor bogate în această enzimă. Cele mai semnificative valori de AST se depistează în leziunile miocardului (IMA).</p> <p>Este binevenită interpretarea concomitentă a activității ALT și AST: informație despre localizarea și profunzimea leziunilor, activitatea procesului patologic.</p> <p>Coefficientul de Ritis (AST/ALT) normal = 1,33. Pentru patologia cardiacă este caracteristică creșterea coeficientului Ritis, iar pentru maladiile hepatice – scăderea lui.</p>
<p>Lactat-dehidrogenaza 240 - 480 UI/l</p>	<p>Catalizează reversibil oxidarea L-lactatului în acid piruvic. Este activă în rinichi, miocard, mușchi scheletici, ficat, eritrocite. Se cunosc 5 izoenzime LDH. În țesuturile cu metabolism predominant aerob (cordul, creierul, rinichii) prevalează activitatea izoenzimelor LDH-1 și LDH-2. În țesuturile cu metabolism anaerob (ficatul, mușchii scheletului) – LDH-3 și LDH-4.</p>

Sindromul de colestază. Afectarea hepatocitară în cursul HC poate produce colestază intrahepatică. Creșterea *bilirubinei* cu modificarea profilului fracțiunilor sale, având expresia clinică de icter, este dependentă de nivelul afectării primare în metabolismul bilirubinei. În HC mai des apare icterul hepatic (premicrosomal, postmicrosomal). Hemoliza și defectele de preluare (icter premicrosomal) apar în special în HC activă. Icterul postmicrosomal survine prin leziuni celulare.

Majorarea fosfatazei alcaline depinde de etapa metabolică a eliminării biliare a pigmentului, după preluarea microsomală și conjugarea sa hepatică. FA a fost considerată inițial o enzimă de excreție, dar s-a demonstrat că este și dependentă de sinteză hepatică (pe lângă cea osteoblastică și intestinală). Creșterea ei poate fi explicată atât de obstrucții, cât și de sinteza crescută prin proliferare canaliculară. Valorile foarte mari pot pune următoarele probleme: forme de tranziție între HC activă și ciroză; obstrucții biliare în forme colestatice; episoade evolutive ale bolii; fibroză; osteopenia din rahitismul cu patogenie hepatică; steatoze; creșterea intensă a copilului. În prezența sindromului colestatic *colesterolul* poate crește, în afara situațiilor cu fenomen hepatopriv de scădere a esterificării în leziunile parenchimoase. **5-nucleotidaza** este sintetizată în canaliculii biliari. Prezintă un mare interes, fiindcă nu este influențată de leziunile osoase. Poate departaja icterele prin proliferări canaliculare de cele prin leziuni hepato-celulare din HC acti-

vă. Se remarcă o mare specificitate prin corelația evidentă cu formele colestatice de boală, spre deosebire de colesterol. În colestaza cronică prelungită se constată acumulări de *cupru* în lizozomi în forma electronodensă, spre deosebire de boala Wilson, când Cu se acumulează în citozoli și alte organele.

Tabelul 5

INDICATORII SINDROMULUI DE COLESTAZĂ

Indicele	Descriere	Norme
Bilirubină totală, neconjugată, conjugată	Dozarea bilirubinei totale, directe și indirecte este obligatorie pentru diagnosticul icterelor. Icterul este apreciat ca ușor atunci, când nivelul bilirubinei în serul sangvin nu depășește 85 $\mu\text{mol/l}$; icter moderat – 86-170 $\mu\text{mol/l}$; în icterul sever bilirubina este mai mare de 171 $\mu\text{mol/l}$.	8,5-20,5 $\mu\text{mol/l}$; 2,14-5,13; 6,41-15,39
Colesterol total	Creșterea nivelului plasmatic al colesterolului în colestază se explică prin regurgitarea fracțiunii sale libere în circulație, sinteză hepatică crescută și activitate LCAT plasmatică redusă.	180-250 mg% 3,63-5,2 mmol/l
β-lipoproteide	Corespund lipoproteinelor cu densitate joasă. Cresc în colestază.	3,0-4,5 g/l
Fosfolipide totale	Peste 90% din fosfolipidele plasmatică sunt de origine hepatică. Cresc în colestază.	1,25-2,75 g/l
Trigliceride	Tind să crească în bolile hepatice și în icterul mecanic, excesul găsimdu-se în absența fracțiunii pre- β -lipoproteinelor.	0,45-2,3 mmol/l
Fosfatază alcalină (FA)	În ficat FA se găsește în microvilozitățile canaliculelor biliare și la polul sinusoidal al hepatocitelor. Valorile crescute ale FA se interpretează în context clinic cu celelalte enzime de colestază: GGTP, LAP, 5-N, precum și cu bilirubina.	14-18 UI/l
γ-glutamil-transpeptidază (GGTP)	Activitatea GGTP poate crește atât în cadrul sindromului de citoliză (cu o sensibilitate mai redusă decât a transaminazelor), cât și în colestază. GGTP este considerată atât o enzimă de colestază, cât și un bun marker al bolii hepatice de cauză etanolică. Reflectă, de asemenea, activitatea proceselor de fibroză în ficat.	10,4-33,8 UI/l (b) 8,8-22,0 UI/l (f)
5-nucleotidază	Crește paralel cu FA și nu este influențată de afecțiunile osoase. Creșterea FA de origine hepatică, cu valori normale ale 5-NT serice, poate semnifica regenerarea hepatică.	2-17 UI/l

Sindromul imunoinflamator. Inflamația mezenchimală apare în urma conflictului dintre mezenchim și parenchim și este elementul lezional principal în producerea și evoluția hepatitei cronice. **Hipergamaglobulinemia** este semnul biologic clasic de apreciere a inflamației mezenchimale. Valorile normale pentru proteinele totale sunt de 75 g/l. Albumina = 55% ± 5; globulinele = 45% ± 5; raportul A/G > 1. Starea patologică tipică este reprezentată de: scăderea albuminelor < 50%; creșterea globulinelor > 50%; raportul A/G < 1. Electroforeza normală permite izolarea albuminelor și a 4 fracții globulinice: α1 = 4-6%; α2 = 7-9%; β = 12-14 %; γ = 16-18 %. **Proba cu thymol** modificată atestă o disproteinemie care nu este tipic hepatică.

Tabelul 6

INDICATORII SINDROMULUI IMUNOINFLAMATOR

Indicele	Descriere
Leucocite: 4-8 × 10 ⁹ /l	Modificările formulei leucocitare se depistează în cadrul diferitor patologii și sunt nespecifice. Pentru procesele inflamatorii acute este proprie devierea spre stânga (creșterea nesegmentatelor cu apariția de forme tinere).
Globuline serice: 45%±5; Raportul A/G > 1.	Hipergamaglobulinemia este semnul biologic clasic de apreciere a inflamației mezenchimale. Starea patologică tipică este reprezentată de: scăderea albuminelor <50%; creșterea globulinelor >50%; raportul A/G < 1. Electroforeza normală permite izolarea albuminelor și a 4 fracții globulinice: α1 globuline=4-6%; α2 globuline=7-9%; β globuline=12-14 %; γ globuline =16-18%.
Imuno-globuline serice (g/l): Ig A: 0,9-4,5; Ig M: 0,5-3,0; Ig G: 8-17	IgA – secretoare este sintetizată de celulele mucoaselor. IgM se sintetizează prima în infecțiile acute. IgG – componentul principal al răspunsului imun umoral, crește în infecțiile cronice.
Titru activității serice a complementului: 70-140 Un/ml	Titru complementului în ser permite aprecierea componentelor terminale de activare a lui pe cale clasică sau alternativă. Orice proces inflamator, la un răspuns imun adecvat, e însoțit de creșterea titrului complementului. Reducerea titrului dă dovadă de insuficiență funcțională a complementului și de citotoxicitate dependentă de complement, fapt care duce la acumularea complexelor imune și la cronicizarea procesului inflamator. Titrele complementului cresc în maladii alergice și autoalergice.
Acizi sialici: 180 - 230un	Se majorează în procesele inflamatorii hepatice.
Haptoglobină: 150-2000 mg/l	Este un glicoproteid plasmatic care se cuplează specific cu hemoglobina. Funcția fiziologică de bază a haptoglobinei este păstrarea fierului în organism, în plus ea frânează procesele de oxidare peroxistică a lipidelor. Este proteina fazei acute a inflamației. Nivelul ei se mărește datorită stimulării hepatocitelor de către IL.

Tabelul 7

INDICATORII SINDROMULUI HEPATOPRIV

Indicele, norma	Descriere
Proteină totală: 65-85 g/l	Pentru maladiile hepatice cu insuficiența funcției de sinteză este caracteristică hipoproteinemia. Hipoproteinemia poate să apară și în cazurile de carență proteică în alimentație și în pierderi proteice mari (maladii renale, hemoragii masive, combustii, tumori, ascită).
Albumine serice: 35-50 g/l	Rata albuminelor constituie 60% din totalul de proteine serice. Este valoros raportul albumine/globuline, care scade în cadrul sindromului hepatopriv. Reducerea mai importantă a albuminelor, sub 30%, cu depășirea limitei la cazurile cu edem, predomină net în ciroză, față de HCA și nu scad în citolizele reactive.
Uree: 2,5-8,3 mmol/l	Nivelele serice ale ureei depind de raportul între procesele de sinteză a ureei și de eliminarea ei. În insuficiența hepatică scade producerea de uree.
Fibrinogen: 2,0-4,0 g/l	Factorul I – proteină sintetizată de ficat. În maladiile hepatice grave cu insuficiența funcției scade concentrația fibrinogenului.
Index protrombinic: 90-105%	Sinteza factorilor complexului protrombinic are loc în ficat. În maladiile hepatice indexul protrombinic poate servi ca indice al stării funcționale a ficatului. Protrombina scade în ciroze hepatice, hepatite acute, distrofie hepatică subacută, fiind un criteriu de prognostic nefavorabil.
Activitatea pseudo- colinesterazei: 5300-12900 UI/l	Are valoare clinică pentru aprecierea funcției de sinteză hepatică. Valorile scad progresiv în hepatopatiile cronice, atestând lipsa posibilității de regenerare. În formele cirogene există cele mai scăzute nivele.

Actualmente o mare însemnătate prognostică se atribuie *indicilor de inflamație și proliferare a țesutului conjunctiv* (markeri de fibrogenză): *procolagen-III-peptida, laminina, hialuronatul*.

Metodele și markerii diagnostici ai infecțiilor cu virusii hepatitelor B, C și D sunt prezentate în capitolele respective.

Metode instrumentale

Ecografia abdominală este cea mai răspândită metodă în diagnosticul bolilor hepatice prin evidențierea nu numai a modificărilor de la nivelul parenchimului hepatic, dar și a semnelor de hipertensiune portală. *Ecografia Doppler* permite măsurarea diametrului vaselor din hilul hepatic și al splinei, aprecierea vitezei și a volumului fluxului sangvin prin vena portă și lienală, prin artera hepatică.

Scintigrama hepato-splenică cu radiocoloid de Tc^{99} dă informații asupra modificării poziției, formei și dimensiunilor ficatului; modificărilor fixării radiocoloidului la nivelul ariei hepatice și fixării extrahepatice a lui. La pacienții cu HC persistentă (morfologic) se evidențiază următoarele modificări scintigrafice: hepatomegalie discretă sau moderată, care interesează ambii lobi sau un singur lob, (preponderent – stângul), hipofixare mai mult sau mai puțin omogenă, posibil, fixare splenică subhepatică sau egală cu cea hepatică, dar niciodată suprahepatică.

Endoscopia digestivă superioară relevă semnele de hipertensiune portală în cazul progresării bolii (varice esofagiene, gastrice, gastropatie portal-hipertensivă).

Examenul radiologic baritat, de asemenea, permite vizualizarea varicelor esofagiene sau gastrice.



Fig. 1. Biopsia „oarbă” a ficatului

Biopsia ficatului cu examenul histologic al biopsatului este standardul de aur pentru diagnosticul bolilor cronice difuze ale ficatului.

Laparoscopia se efectuează numai în caz de hepato- și splenomegalie de etiologie neidentificată pentru evaluarea diagnozei, în caz de suspjecție la proces nodular, de volum.

Tomografia computerizată este utilă pentru evidențierea formațiunilor de volum, steatozei hepatice. Poate fi realizată în caz de

icter mecanic neclare, traumatism hepatic, hemocromatoză, patologie vasculară hepatică.

Rezonanța magnetică nucleară este binevenită pentru diagnosticarea tumorilor primare și metastatice, a cirozei hepatice, hemocromatozei, hiperplaziei focale nodulare, angioamelor cavernoase, chisturilor hepatice.

Angiografia se efectuează rar la pacienții cu HC, este utilă pentru diagnosticul diferențial. Permite diagnosticarea anomaliilor vasculare, tumorilor primare hepatice, diferențierea formelor de hipertensiune portală etc.

Vizualizarea căilor biliare este posibilă prin *colangiografie* indirectă (intravenoasă, infuzională) sau directă (endoscopică retrogradă), transcutană, transvenoasă, intraoperatorie prin dren.

TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU HEPATITE CRONICE

Obiectivele tratamentului hepatitelor cronice, care conduc la reabilitarea bolnavului sunt: aprecierea și eliminarea cauzei bolii; suprimarea reacției de inflamație; reducerea reacției mezenchimale; modularea reacțiilor imune; normalizarea și suportul funcțiilor hepatocitului; stimularea regenerării hepatice.

Regimul – cruțător, cu excluderea efortului fizic și evitarea stresului psihonoțional. Se fac recomandări pentru schimbarea modului de viață, **excluderea consumului de alcool**, cafea și a fumatului. **Alimentația dietetică**: ritmică, fracționată (5 – 6 ori/zi); valoare fiziologică completă. Valoarea calorică zilnică constituie 2500 – 3200 kcal, el se modifică în funcție de vârstă, gravitatea bolii, patologia concomitentă. Alimentele nu necesită neapărat să fie cruțătoare mecanic, necesitatea apare numai în cazul patologiei concomitente. Conținutul de **proteine** în rația alimentară (100 – 120 g/24 h) trebuie să corespundă cu necesitățile fiziologice ale organismului, ce asigură procesele de regenerare în ficat și sinteza enzimelor. Deficitul de proteine în alimentație duce la dereglări grave ale structurii și funcției hepatice. De aceea dieta trebuie să fie bogată în proteine animale. Numai în cazul insuficienței hepatice se recomandă limitarea proteinelor. Este rațională introducerea în alimentație a produselor proteice bogate în factori lipotropi (colina, metionina, betaina etc.), care contribuie la formarea în ficat a fosfolipidelor, în particular a lecitinei, stimulează eliminarea grăsimilor din ficat și oxidarea lor. Conținutul **lipidelor** în alimentație trebuie să fie limitat (până la 60 – 80g/24h), deoarece se asimilează mai greu în bolile ficatului. Este rațională folosirea în alimentație a uleiurilor vegetale (de floarea soarelui, porumb, măsline) (20 – 30 g/24h), pentru conținutul de acizi grași nesaturați, acțiunea lipotropă. La temperaturi înalte acizii grași nesaturați (arahidonic, linolic, linoleic) se restabilesc, ca urmare acțiunea lor lipotropă evident scade. Alimentele prăjite trebuie să fie strict limitate, deoarece sunt prost asimilate de bolnavi din cauza acțiunii iritante a produselor de restabilire a grăsimii – acroleina, asupra ficatului. Conținutul de **glucide** în rația alimentară depinde de cheltuielile energetice ale organismului. Se recomandă aport de fructoză în stare pură sau sub formă de sucuri de fructe și legume sau pireuri. Conținutul glucidelor în alimentația bolnavilor va constitui 400 – 500 g/24h, la obezi cantitatea se micșorează până la 250 – 300 g/zi și mai mult în funcție de gradul de obezitate. **Lichidele** nu se limitează. Cantitatea sării de bucătărie nu va depăși 8 – 10 g/24h. Sunt recomandate produsele bogate în săruri de potasiu (stafide, caise și prune uscate, cartofi), calciu și fosfor. De regulă alimentarea bolnavilor cu hepatită cronică corespunde **dietei № 5 după Pevzner**. În această dietă sunt excluse produsele bogate în colesterol și substanțe extractive (alimente condimentate, prăjite, sărate sau afumate). La bolnavii cu hepatită în faza activă, precum și la asocierea acesteia cu colecistita, gastrita, colita, ulcerul gastric sau duodenal se indică **dieta № 5a**. În această dietă sunt limitați mai mult iritanții mecanici și chimici, legumele și verdeța se dau în formă pasată, carnea – în cantități limitate sub formă de perișoare și pârjoale pregătite la aburi. Se exclud alimentele cu conținut de celuloză vegetală aspră (pâine de secară, varză), icrele negre etc. Este limitată cantitatea de ulei.

În cazurile cu agent etiologic cunoscut (virusurile hepatice B, C, D), în lipsa contraindicațiilor se va administra **tratament etiologic** (preparate antivirale din

grupul interferonelor și/sau analogii nucleozidelor) în paralel cu tratamentul de bază, care include administrarea **hepatoprotectoarelor** (*silimarine*) și a **antifibrozantelor** (*pentoxifilină*). În hepatitele cronice de orice etiologie care evoluează cu sindrom colestatic se vor administra preparatele *acidului ursodeoxicolic* (*ursofalk, ursosan*), ademetionina (*heptral*), iar în prezența sindromului autoimun, conform indicațiilor, se utilizează **remediile cu efect de imunosupresie** (glucocorticoizii, imunosupresoarele).

Tratamentul etiologic al hepatitelor cronice virale

Interferonele (IFN). Pentru pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală este foarte importantă interferența a trei *mecanisme ale acțiunii interferonelor*:

- *antiviral* – legat de capacitatea de reprimare a transcripției și translației genomului viral (celulele neinfectate expuse la INF nu se afectează; în celulele infectate are loc activarea genelor care codifică producerea de IFN; IFN acționează doar în faza replicării virale și nu are nicio influență asupra virusurilor integrate în genomul celular);
- *imunomodulator* – IFN optimizează recunoașterea imunologică a hepatocitelor infectate și stimulează activitatea limfocitelor NK; IFN intensifică activitatea fagocitară a macrofagelor și toxicitatea celulară dependentă de anticorpi a limfocitelor și a celulelor NK);
- *antiproliferativ (antitumoral)* – se realizează prin: acțiunea modulatoră asupra sintezei unui șir de oncogene, ce duce la prevenirea transformării neoplazice a celulei și blocarea creșterii tumorale.

În prezent se utilizează următoarele preparate antivirale din grupul interferonelor :

- **Interferon- α -2- α** : Roferon A (Hoffmann La Roche, Germania); Reaferon (Rusia);
- **Interferon- α -2- β** : *Intron A* (Shering-Plough, SUA); *Realdiron* (Biotechna, Lituania); *Viferon* (Rusia);
- **Infergen** – posedă 88% omologie cu IFN- α și 30% cu IFN- β
- **PEG-interferone** (PEG – polietilenglicol - polimer relativ nontoxic și nonreactiv): *Pegasys* (peginterferon- α -2- α ramificat de 40 kD, Hoffman La Roche, Germania); *Pegintron* (peginterferon- α -2- β liniar de 12 kD, Schering Plough, SUA).

Avantajele tehnologiei PEG sunt: extinderea vieții circulante, toxicitatea redusă, solubilitatea crescută, stabilitatea crescută.

Factorii predictivi pentru răspunsul favorabil la INF sunt: vârsta tânără; sexul feminin; infectarea la o vârstă adultă; istoria de hepatită acută; durata mai redusă a portajului virusului; absența HIV sau a coinfectării cu alte virusuri hepatotrope; absența consumului de substanțe hepatotoxice (alcool, droguri etc.); ALT mai mare de 100 UI/l; DNA VHB mai mic de 200 - 100 pg/ml prin testul de hibridizare sau sub $2 \cdot 10^6$ copii/ml prin test PCR; lipsa obezității; statut imun intact; feritinemie redusă; inflamație hepatică moderată; lipsa cirozei.

Contraindicațiile tratamentului cu IFN:

- **Absolute:**
 - o patologie cardiacă, renală, psihică gravă;
 - o epilepsie necontrolată medicamentos;
 - o neutropenie (sub 1500);
 - o trombocitopenie (sub 90000);
 - o transplant de organ (cu excepția transplantului hepatic);
 - o ciroză hepatică decompensată;
 - o reacții alergice;
 - o infecții bacteriene grave;
- o orice maladie gravă cu risc major pentru viață;
- o deficit imun;
- o heparinoterapie;
- o narcomanie;
- o hipersensibilitate la interferon;
- o HC nonvirală;
- **Relative:**
 - o diabet zaharat, necontrolat medicamentos;
 - o maladii autoimune

Efecte adverse ale IFN (apar la >10% de pacienți):

- astenie fizică;
- mialgii;
- cefalee;
- greață, vomă;
- subfebrilitate;
- scădere ponderală;
- iritabilitate;
- depresii;
- supresia măduvei osoase (trombocitopenie, neutropenie);
- căderea părului (reversibilă).

Cele mai multe dintre aceste efecte sunt ușoare sau moderate și pot fi controlate. Sunt mai exprimate pe parcursul primelor săptămâni de tratament, în special prima administrare, apoi efectele secundare diminuează. Paracetamolul se folosește pentru mialgii și subfebrilitate. Pacienții cu depresii trebuie să facă tratament antidepresiv.

Analogii nucleozidelor

Nucleozidele naturale conțin o bază purinică sau pirimidinică conjugată cu pentoza ciclică; nucleotidele sunt generate prin fosforilarea hidratului de carbon. Replicarea virală este pe deplin dependentă de enzimele celulare pentru asigurarea cu nucleotide.

Analogii nucleozidici cel mai frecvent utilizați în tratamentul etiologic al hepatitelor virale sunt:

- *lamivudina* (inhibă replicarea virală HBV prin blocarea ADN-polimerazei și prin intervenția în „zidirea” lanțului ADN viral, se administrează în doze 100 - 120 mg/zi per os);
- *ribavirina* (se indică în tratamentul HCV în doze 1000 - 1200 mg/zi);
- *adefovirul* (analogul adenozinmonofosfatului; inhibă replicarea virală extrahepatică; se recomandă în doze 30 - 60 mg/zi, este eficient împotriva tulpinilor rezistente la lamivudină).

- *entecavirul* (un analog deoxiguanozinic carbociclic cu activitate puternică antivirală contra VHB).

Schemele tratamentului antiviral depind de etiologia bolii și sunt reflectate în capitolele respective.

Tipuri de răspuns la tratamentul antiviral

Pentru aprecierea efectului tratamentului antiviral, evidențiem câteva tipuri de răspuns.

Răspunsul complet:

- clinic – ameliorarea și dispariția simptomelor;
- biochimic – diminuarea activității și normalizarea ALT;
- serologic – dispariția Ag și apariția Ac;
- virusologic – reducerea concentrației și dispariția ADN (ARN) viral;
- histologic – diminuarea modificărilor necroinflamatorii și a fibrozei hepatice.

Răspuns parțial – prezența incompletă a semnelor enumerate mai sus.

Lipsă de răspuns – lipsa oricărui dintre semnele enumerate după cel puțin trei luni de terapie.

Recădere – reapariția oricărui dintre semne după anularea terapiei.

„Spargere” („Breakthrough”) – reapariția unuia dintre semnele enumerate mai sus după răspunsul pozitiv pe parcursul terapiei.

Răspuns la sfârșitul tratamentului – răspunsul complet sau parțial obținut la momentul anulării terapiei.

Răspuns susținut – menținerea răspunsului obținut la sfârșitul tratamentului pe un timp de încă 6 - 12 luni.

În funcție de răspunsul la terapia antivirală, pacienții se repartizează în:

- *pacienți responderi*: pacienții care răspund la tratament;
- *pacienți nonresponderi*: pacienții care nu manifestă răspuns la terapie;
- *pacienți „naivi”*: pacienți care nu au primit niciodată tratament antiviral.

Hepatoprotectoarele sunt substanțe care previn sau ameliorează necroza hepatocitară. Eficiența lor se bazează și pe unele efecte “trofice hepatice”. Nu produc un efect semnificativ etiopatogenetic. Reprezintă o *terapie adjuvantă* administrată periodic.

În funcție de origine acestea se împart la rândul lor în:

- **hepatoprotectoare de origine vegetală**: *silimarină (silymarin Sedico, carsil, legalon), choliver, hepaphyl, hepton, hepatobil* – au efect de normalizare a proceselor metabolice hepatice, de restabilire a integrității structural-funcționale a membranelor hepatocitare, micșorează intensitatea reacțiilor de oxidare în hepatocite, posedă efect antifibrotic, antiinflamator, coleretic, imunomodulator;
- **hepatoprotectoare de origine animală**: *vitohepat, sirepar, trofopar* – au efect hepatoprotector, stimulează regenerarea hepatocitelor, au proprietăți lipotrope, de dezintoxicare; în prezent se utilizează rar;

- **fosfolipide esențiale** (*esențiale forte N, hepalip forte*) și **aminoacizi** (*ademeteonin (heptral), ornitin (hepa-merz), hepasol A, hepasol Neo, aminoplasmal, arginină, sargenor*) – au efect hepatoprotector, stimulează sinteza fosfolipidelor endogene, restabilesc structurile membranare ale celulei, asigură plasticitatea membranară, inhibă sinteza citokinelor proinflamatorii;
- **hepatoprotectoare de origine artificială** (*betain citrat, acid ursodeoxicholic*) – efect litolitic, coleretic, hipocolesterolemic, antifibrotic, antioxidant, regenerador, imunomodulator;
- **homeopatică** (*hepar compositum, hepeel, coenzym compositum*) – acțiune antiinflamatorie, spasmolitică, coleretică, imunomodulatorie, antioxidantă.

Către remediile cu efect hepatoprotector demonstrat se referă *silimarinenele* (*silimarin și silimarin plus, carsil, legalon* etc.) și acidul ursodeoxicholic (*urso-san, ursofalk*). A fost dovedit efectul antifibrozan al *pentoxifilinei*.

În afecțiunile toxice, inclusiv alcoolice, ale ficatului pot fi administrate fosfolipidele esențiale (*esențiale N, esențiale forte N, hepalip forte*).

Tratamentul medicamentos necesită monitoringul clinico-paraclinic al bolnavului. Scopul final al tratamentului bolnavului cu hepatite cronice trebuie să fie, în cel mai bun caz, însănătoșirea completă sau, cel puțin, ameliorarea clinică și de laborator. Indici importanți de evaluare a efectelor terapeutice sunt ameliorarea calității și prelungirea duratei vieții.

Bibliografie

1. Chang E. T., Lin S. Y., Sue E., Bergin M., Su J., So S.K., *Building partnerships with traditional chinese medicine practitioners to increase hepatitis B awareness and prevention*. J Altern Complement Med. 2007 Dec;13(10):1125-7.
2. Giovanna F., Bortolotti F., Francesco D., *Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors*. J Hepatol. 2008 Feb;48(2):335-52. Epub 2007 Dec 4.
3. Kuntz E, Kuntz HD., *Hepatology. Principles and practice. Laboratory diagnostics* – Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2002: 78-112, 763-795.
4. Leemans W. F., Ter Borg M. J., de Man R. A., *Review article: Success and failure of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B*. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Dec;26 Suppl 2:171-82.
5. Marcellin P., Pequignot F., Delarocque-Astagneau E., Zarski J. P., Ganne N., Hillon P., Antona D., Bovet M., Mechain M., Asselah T., Desenclos J. C., Jougla E., *Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: Evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption*. J Hepatol. 2008 Feb;48(2):200-207. Epub 2007 Nov 20.
6. Pares A, Planas R, Torres M et al., *Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: Results of a controlled double-blind randomised and multicentric trial* // Journal of Hepatology, 1998, 28 (4): 615-21.

7. Rouet F., Chaix M. L., Inwoley A., Anaky M. F., Fassinou P., Kpozehouen A., Rouzioux C., Blanche S., Msellati P., *Programme Enfant Yopougon (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales B et C 1244/1278). Frequent occurrence of chronic hepatitis B virus infection among West African HIV type-1-infected children.* Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(3):361-6.
8. Sander L. E., Koch A., Gartung C., Winograd R., Donner A., Wellmann A., Trautwein C., Geier A., *Lessons from a patient with an unusual hepatic overlap syndrome.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007 Nov;4(11):635-40.
9. Sa-nguanmoo P., Tangkijvanich P., Payungporn S., Chieochansin T., Thaworn-suk N., Chongrisawat V., Poovorawan Y., *Dynamics of HBV DNA levels, HBV mutations and biochemical parameters during antiviral therapy in a patient with HBeAg-negative chronic hepatitis B.* Asian Pac J Allergy Immunol. 2007 Jun-Sep;25(2-3):183-8.
10. Serfaty L., Mathurin P., Cadranet J. F., Tran A. [*Alcohol, metabolic syndrome and obesity: impact on treatment efficacy*] Gastroenterol Clin Biol. 2007 Aug-Sep;31(8-9 Pt 3):4S40-3. Review. French.
11. Sherman M., Bain V., Villeneuve J. P., Myers R. P., Cooper C., Martin S., Lowe C., *The management of chronic viral hepatitis: A Canadian consensus conference 2004.* Can J Infect Dis Med Microbiol. 2004 Nov;15(6):313-26.
12. Sherman M., Shafran S., Burak K., Doucette K., Wong W., Girgrah N., Yoshida E., Renner E., Wong P., Deschênes M., *Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines.* Can J Gastroenterol. 2007 Jun;21 Suppl C:25C-34C.
13. Sindhu S, Ramesh P., Juneja R., Kabra S.K., *Hepatopulmonary syndrome, an unusual cause of hypoxemia.* Indian J Pediatr. 2007 Dec;74(12):1127-9.
14. Weisberg IS, Brown RS Jr, Sigal SH., *Hepatitis B and end-stage liver disease.* Clin Liver Dis. 2007 Nov;11(4):893-916, ix.
15. Yuan HJ, Lee WM., *Nonresponse to treatment for hepatitis C : current management strategies.* Drugs. 2008;68(1):27-42.
16. Zeng Z, Guan L, An P, Sun S, O'Brien SJ, Winkler CA., *A population-based study to investigate host genetic factors associated with hepatitis B infection and pathogenesis in the Chinese population.* BMC Infect Dis. 2008 Jan 2;8(1):1.
17. Zhang DZ. [*Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B.*] Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2007 Nov;15(11):876-7.
18. Zoulim F., [*Current data on the treatment of chronic hepatitis B.*]. Presse Med. 2008 Feb;37(2P2):287-293.

ICTERUL

Icterul este un sindrom caracterizat prin colorația galbenă a tegumentelor și a mucoaselor, datorită hiperbilirubinemiei ce depășește $34-43 \mu\text{mol/l}$ ($2-2,5 \text{ mg/dl}$) și depozitării ulterioare a pigmentilor biliari în țesuturile bogate în elastină. Icterul trebuie diferențiat de colorația galbenă carotenică (carotenodermie) care apare după ingestia abundentă de caroten, administrarea unor medicamente. În aceste stări tegumentele sunt galbene, dar sclerele sunt normal colorate sau palide. Bilirubina serică are valori normale.

ETIOPATOGENIE. Aproximativ 80% din bilirubina circulantă derivă din eritrocitele îmbătrânite. Restul 15-20% provin din mioglobină, enzime respiratorii (citocromi) sau hematii imature prin eritropoieză inefficientă. Hemul este convertit în biliverdină, care, ulterior, se reduce enzimatic în bilirubină. Bilirubina neconjugată circulă în plasmă, legată strâns de albumină, ea nu poate străbate bariera hematoencefalică și nici membrana glomerulară.

Desfacerea bilirubinei de pe albumină are loc în ficat, unde, la nivelul reticulului endoplasmatic, are loc conjugarea ei cu acidul glucuronic, generând bilirubin-glucuronidul. Reacția este catalizată de bilirubin-glucuronil-transferază. După conjugare, bilirubina este excretată în bilă și ajunge în duoden. Bilirubina conjugată nu este reabsorbită de mucoasa intestinală. Este excretată neschimbată în scaun sau metabolizată de bacteriile ileale și colonice la urobilinogen și produșii înrudiți.

Urobilinogenul poate fi reabsorbit din intestinul subțire și colon și intră în circulația portală. O parte din urobilinogen este preluată de ficat și reexcretată în bilă, iar restul ocolește ficatul și este excretat de rinichi. În condiții normale, excreția urinară zilnică de urobilinogen nu depășește 4 mg. Când prelucrarea și excreția hepatică a urobilinogenului este afectată (de exemplu, boli hepatocelulare) sau producția de bilirubină este mult mărită (de exemplu, în hemoliză), excreția zilnică urinară de urobilinogen poate să crească semnificativ. Dimpotrivă, colestaza sau obstrucția biliară extrahepatică duce la o producție și excreție urinară de urobilinogen considerabil scăzute.

Urina nu conține în mod normal bilirubină detectabilă prin teste uzuale, deși urme pot fi detectate prin procedee spectrofotometrice sensibile. Bilirubina neconjugată, fiind strâns legată de albumină, nu este filtrată de glomerulii renali și nu este excretată în urină. Bilirubina conjugată poate să apară în urină. Prezența bilirubinei în urină demonstrează o hiperbilirubinemie conjugată și constituie un punct de diferențiere util, precoce în evaluarea icterului.

Concentrația plasmatică a bilirubinei în mod normal este:

- totală 0,5 – 20,5 $\mu\text{mol/l}$;
- conjugată (directă) 0 - 4,3 $\mu\text{mol/l}$;
- neconjugată (indirectă) 0 - 16,2 $\mu\text{mol/l}$.

Icterul devine vizibil când bilirubinemia depășește 34–43 $\mu\text{mol/l}$.

Se pot distinge diferite nuanțe ale icterului:

- portocalie-roșietică (rubinicterus) în icterele hepatice (parenchimotoase);
- palidă ca lămâia (flavinicterus) în cele hemolitice;
- verzuie (verdiniicterus) în icterele subhepatice – mecanice;
- verzui-pământii (icterus melas) în cele colestatice.

Există 4 mecanisme ce determină dezvoltarea icterului:

- sporirea producției de bilirubină, ce depășește posibilitatea hepatocitului de captare și de metabolizare;
- alterarea procesului de captare a bilirubinei la nivelul suprafeței sinusoidale a hepatocitului;
- defecte de glucuronconjugare;
- alterarea excreției fie prin leziuni hepato-membranare ale polului biliar al hepatocitului, fie prin obstrucția canalelor biliare intra- și extrahepatice (colestază).

Fiecare dintre aceste patru trepte ale metabolismului bilirubinei poate fi alterată pe căi variabile sau, în anumite condiții, pot fi anormale toate patru.

CLASIFICAREA ICTERELOR. Icterele se clasifică după patogenie (*tab. 1*) și după forma hiperbilirubinemiei (*tab. 2*).

Tabelul 1

CLASIFICAREA PATOGENETICĂ A ICTERELOR

I. Ictere prehepatice (prin hiperproducție a bilirubinei)

- Ictere hemolitice
 - Ictere hemolitice de cauză globulară (congenitale)
 - Ictere hemolitice extraglobulare (dobândite)
- Ictere prin șunt metabolic
 - De origine eritropoietică
 - Primitive - boala Israel
 - Secundare – anemii megaloblastice, porfirie eritropoietică, saturnism, talasemie, anemie sideroblastică
 - De origine noneritropoietică
 - Porfirie acută intermitentă
 - Inducție enzimatică hepatocitară

II. Ictere intrahepatice (parenchimotoase)

- Ictere prin deficit de captare a bilirubinei
 - Cauze medicamentoase
 - Un procent din cazurile de sindrom Gilbert

- Ictere prin deficit de conjugare a bilirubinei
 - Ictere congenitale (sindroamele Gilbert și Crigler-Najjar)
 - Icter fiziologic neonatal
 - Ictere prin tulburări dobândite ale conjugării
- Ictere prin deficit de excreție a bilirubinei
 - Ictere congenitale (sindroamele Dubin-Jonson, Rotor, Sumer-skill)
 - Boli și condiții care alterează excreția bilirubinei (dobândite)
- Hepatite (acute, cronice) și ciroză
- Colestază medicamentoasă
- Icter recurent de sarcină
- Icter postoperator

III. Ictere posthepatice (obstructive, colestatice)

- Ictere litiazice
- Ictere neoplazice (cancer de cap de pancreas, ampulom Vaterian, cancer al hilului hepatic, neoplasm coledocian)
- Etiologii rare de icter (pancreatite, ictere parazitare, obstrucții congenitale)

Tabelul 2

CLASIFICAREA ICTERELOR ÎN FUNCȚIE DE FORMA HIPERBILIRUBINEMIEI

I. Hiperbilirubinemii neconjugate sau indirecte

- Supraproducția de bilirubină
 - Hemoliză (intra- și extravasculară)
 - Eritropoieză inefficientă
 - Icter din infarct pulmonar, hematoame masive, transfuzii repetate de sânge, icter postoperator ocazional
- Deficit de captare a bilirubinei
 - Cauze medicamentoase – rifampicină, acid flavaspidic
 - Post prelungit
 - Stare septică
 - Insuficiență ventriculară dreaptă
 - Anastomoze portocavale
 - Sindrom Gilbert ocazional
- Insuficiență de stocare a bilirubinei
- Tulburări de conjugare a bilirubinei
 - Ictere congenitale (sindromul Crigler-Najjar, sindromul Gilbert-Meulengracht)
 - Icter neonatal sever
 - Ictere dobândite

- Toxicitate indusă de medicamente (cloramfenicol)
- Hipertiroidism
- Boli hepatocelulare

II. Hiperbilirubinemii conjugate sau directe

- Deficit de excreție a bilirubinei
 - Ictere congenitale (sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor)
 - *Patologii hepatocitare dobândite*: hepatite acute, insuficiență hepatică acută, necroză celulară hepatică în șoc, hepatite cronice, boală hepatică indusă de alcool, steatoză hepatică severă, ciroză hepatică, ficat congestiv, alterare hepatică toxică
- Obstrucție biliară
 - Obstrucție extrahepatică
 - Obstrucție intrahepatică (mecanică, toxică)
- Forme speciale
 - Colestază intrahepatică recurentă
 - Icter recurent în cadrul sarcinii
 - Icter recurent postoperator

Icterul reprezintă tulburări în metabolismul bilirubinei și nu al acizilor biliari. El poate decurge cu sau fără sindrom colestatic. *Sindromul colestatic* cuprinde totalitatea circumstanțelor care sunt însoțite de modificări în formarea și secreția bilei, precum și de tulburări mecanice sau funcționale ale drenajului biliar prin ducturile biliare intra- sau extrahepatice. Are o cvadruplă definire:

- funcțională: scăderea debitului biliar;
- histologică: bilirubinostază în colestaza acută, respectiv modificări histologice de colestază cronică;
- biochimică: creșterea concentrației serice a substanțelor cu cale de eliminare biliară;
- clinică: prezența pruritului (cu sau fără icter) și a consecințelor deficitului de săruri biliare la nivelul intestinului subțire.

Formele colestazei:

- colestază acută sau cronică;
- colestază anicterică sau icterică;
- cu afectarea hepatocitelor sau fără leziuni hepatocitare;
- funcțională (congenitală, dobândită);
- mecanică:
 - intrahepatică;
 - extrahepatică (incompletă, completă).

Icterul prehepatic este condiționat de producerea în exces a bilirubinei, ce depășește capacitatea ficatului de excreție a ei.

Semnele generale ale hemolizei:

- icterul tegumentelor și mucoaselor, de obicei, moderat, cu nuanță palidă ca lămâia;

- paliditatea concomitentă a tegumentelor;
- prurit cutanat și leziuni de grataj nu se atestă;
- hepatomegalie absentă sau neînsemnată;
- splenomegalie;
- anemie cu reticulocitoză;
- scădere a rezistenței osmotice a eritrocitelor;
- probe hepatice funcționale normale;
- bilirubină în ser moderat crescută, predomină cea indirectă;
- urobilinogenurie;
- biopsie hepatică cu aspect normal, posibil hemosideroză;
- eritropoieză sporită în măduva osoasă.

♦ **Icterul intrahepatic** sau parenchimos este condiționat de alterarea hepatocitelor, capilarelor biliare, dereglări de captare, conjugare și excreție a bilirubinei. În funcție de nivelul alterării metabolismului bilirubinei, icterul intrahepatic se divizează în:

- hepatocelular: premicrosomal, microsomal, postmicrosomal;
- posthepatocelular.

Caracteristica icterului intrahepatic:

- icter cu nuanță portocalie roșietică (rubinicterus);
- prezența stigmatelor hepatice: eritem palmar, ginecomastie, atrofie testiculară, steluțe vasculare etc.;
- prurit cutanat posibil;
- hepatomegalie;
- splenomegalie (nu totdeauna);
- semne de hipertensiune portală;
- lipsesc semnele hemolizei, rezistența osmotică a eritrocitelor este normală;
- crește conținutul de bilirubină în sânge, predominant cea conjugată;
- sindrom de citoliză pronunțat – crește AST, ALT, fructozo-1-fosfataldolaza;
- la biopsie sau laparoscopie se atestă semne de hepatită sau de ciroză hepatică.

Particularitățile icterului colestatic:

- icter intens cu nuanță verzuie-pământie;
- prurit cutanat persistent;
- leziuni de grataj;
- prezența xantelasmelor, xantoamelor;
- malabsorbția vitaminelor liposolubile interesează vitamina A (xeroftalmie, hemeralopie), K (sângerări spontane, hematoame, creșterea timpului de protrombină), E (ataxie, neuropatie periferică, miopatie), D (osteopatie, osteomalacie);
- creșterea nivelului markerilor de colestază – fosfatază alcalină, gama-GTP, 5-nucleotidază, etc.;

- sporirea nivelului acizilor biliari în ser;
- hiperbilirubinemie importantă, predominant conjugată;
- absența urobilinogenului în urină, bilirubinurie marcată;
- scaun acolic, steatoree;
- biopsie hepatică – stază biliară în ducturile intrahepatice, ductopenie.

Icterul posthepatic este condiționat de obstrucția ducturilor biliare intra- sau extrahepatice.

Particularitățile icterului posthepatic:

- mai frecvent se atestă după 40 ani, în $\approx 40\%$ cazuri este de etiologie neoplazică și $\approx 30\text{-}40\%$ - ca o consecință a litiazei biliare;
- sindromul algic precede icterul;
- prezența semnelor dispeptice, inapetență;
- pierdere ponderală în icterul malign;
- febră, frison;
- prurit cutanat, icter intens cu nuanță verzuie;
- hepatomegalie în colestaza prelungită, splenomegalia lipsește;
- simptomul Courvoisier pozitiv în icterul cauzat de proces tumoral în zona pancreatoduodenală sau litiaza ductului coledoc;
- hiperbilirubinemie importantă cu predominarea celei directe;
- urobilina în urină lipsește, se determină bilirubină în urină, scaun acolic;
- sindromul citolitic se poate dezvolta treptat, dar este mai puțin intens decât în icterul hepatic, indicii de colestază – majorați;
- ecografic se poate depista litiaza căilor biliare sau neoformațiunea zonei pancreatoduodenale, dilatarea coledocului (mai mult de 8 mm) în colestaza extrahepatică, dilatarea ducturilor biliare intrahepatice

DIAGNOSTICUL SINDROMULUI ICTERIC

Anamneză

- *Modul de instalare a icterului:* existența unei scurte perioade preicterice (24-36-48 ore), cu cronologie riguroasă în apariția simptomelor (durere, frison, febră, icter) pledează pentru angiocolită prin litiază coledociană; debut cu grețuri, anorexie, astenie, cu apariția ulterioară a icterului timp de câteva ore și progresare rapidă orientează către o hepatită acută virală sau icter medicamentos; icterul colestatic se dezvoltă lent și este însoțit de prurit cutanat persistent.
- *Antecedente personale:* transfuzii de sânge și plasmă, tratamente injectabile, intervenții chirurgicale, hemodializă, antecedente colicative biliare, prurit, etilism cronic, consum de droguri hepatotoxice etc.
- *Vârsta:* frecvență mai mare la tineri a hepatitei colestatice, iar la vârstnici incidență mai mare a litiazei biliare, a proceselor neoplazice.
- *Sex:* frecvență mai mare a afecțiunilor biliare la femei.
- *Profesie:* contactul cu rozătoarele care sunt transmitători de leptospiroză, cu substanțe chimice etc.

Trei simptome au valoare particulară: febra, durerea, pruritul.

Examen obiectiv

- *Aspectul tegumentelor și al mucoaselor:* gradul și nuanța icterului, prezența leziunilor de grataj, a stigmatelor hepatice etc.
- *Scaun decolorat, urină hipercromă* apar în obstacole extrahepatice; bilirubinuria este un semn precoce al hepatitei virale sau medicamentoase;
- *Hepatomegalia:* hepatomegalia neînsemnată, la care se asociază icter intens, instalat de câteva zile, sugerează hepatita acută virală; hepatomegalie regulată, cu margini rotunjite se atestă în colestaza extrahepatică; hepatomegalia neregulată, nodulară, cu marginea ascuțită pledează pentru ciroză, hepatită cronică sau formațiuni tumorale; hepatomegalie uniformă, dureroasă la palpare poate fi în hepatite, insuficiență cardiacă de stază, etilism, colangită bacteriană.
- *Vezicula biliară:* palparea unei vezicule mari, dureroase, simptomul Merfi pozitiv reprezintă un semn important de coledocolitiază.
- *Splenomegalia* sugerează o condiție hemolitică sau o hepatopatie cronică.

Examen de laborator

- *Examenul sângelui periferic:* icterul hepatocelular este însoțit de leucopenie, cu limfocitoză relativă; în hepatitele alcoolice și virale este posibilă leucocitoza polimorfonucleară; anemia, reticulocitoza, scăderea rezistenței osmotice a eritrocitelor indică o hemoliză.
- *Dozarea bilirubinei:* bilirubinemia neconjugată sugerează fie hemoliză, fie deficit de conjugare; bilirubina conjugată denotă colestază.
- *Determinarea markerilor de colestază:* crește fosfataza alcalină, γ -GTP, acizii biliari, pigmenții biliari în urină, colesterolul, β -lipoproteinele.
- *Hipertransaminazemia* indică hepatocitoliză.
- *Proteinele serice scăzute, hipalbuminemia, hipoprotrombinemia* sugerează insuficiență hepatocelulară.
- *Anticorprii autoimuni*, de exemplu, anticorprii antimitocondriali se găsesc în 95% dintre cazurile de ciroză biliară primitivă.
- *Markerii tumorali*, de exemplu, *alfafetoproteina* crescută în cancerul hepatic și *CA-19-9* – în cancerul pancreasului.

Investigații instrumentale

- *Examen radiologic:* radiografia simplă abdominală pune în evidență calculi biliari radioopaci, chistul hidatic cu calcificări, calcificări pancreatice; radiografia gastroduodenală cu substanțe de contrast poate evidenția lărgirea cadrului duodenal și neregularități ale marginii interne a D II, sugestive pentru cancer de cap al pancreasului.
- *Ultrasonografia abdominală (USG)* furnizează informații despre morfologia ficatului și a căilor biliare, despre prezența calculilor în vezicula biliară, relevă tumorile hepatice, splenomegalia, ascita. Permite diferențierea colestazei intrahepatice de cea extrahepatică prin evidențierea dilatărilor de căi biliare intrahepatice în colestaza extrahepatică.

- **Tomografia computerizată (TC)** oferă informații legate de anatomia regiunii hepato-biliare, starea ductelor biliare, prezența unor elemente lezionale (tumori, chisturi) hepatice sau în organele vecine.
- **Rezonanța magnetică nucleară (RMN)** este o tehnică imagistică superioară TC, asigură informații morfologice precise cu privire la starea sistemului biliar.
- **Scintigrafia hepatică** are valoare relativ limitată în diagnosticul etiologic al icterelor.
- **Colangiocolcistografia izotopică** permite vizualizarea integrității arborului biliar (poate evidenția fistule postoperatorii sau posttraumatice), prezența de chisturi coledociene.
- **Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPGER)** este o tehnică preferată pentru diagnosticul și tratamentul obstrucțiilor biliare distale. Oferă oportunitatea inspectării și biopsiei ampulei Vater și a duodenului înconjurător, vizualizării ductelor pancreatice pentru a detecta semne de litiază a canalelor pancreatice sau mici tumori pancreatice și biopsiei directe a epitelului ductal biliar și a capului pancreatic. Metoda permite și efectuarea unor manevre terapeutice: sfincterotomie cu extracție de calculi coledocieni, plasarea unui "tutore" pentru a dilata o strictură pe coledoc etc.
- **Colangiografia percutană transhepatică (CPT)** poate fi utilă pentru vizualizare și drenaj la pacienții cu obstrucție biliară deasupra bifurcației canalului biliar comun și la pacienții a căror obstrucție nu poate fi ameliorată în timpul CPER.
- **Biopsia hepatică** se practică în caz de coleastăz intrahepatică pentru efectuarea diagnosticului diferențial.
- **Laparoscopia** oferă prețioase elemente de diagnostic: ficatul este verde în coleastăz, cu dilatări vizibile de cai biliare; ficat cirotic; tumori hepatice care se află la suprafața ficatului; vezicula biliară destinsă sau transformată malign.

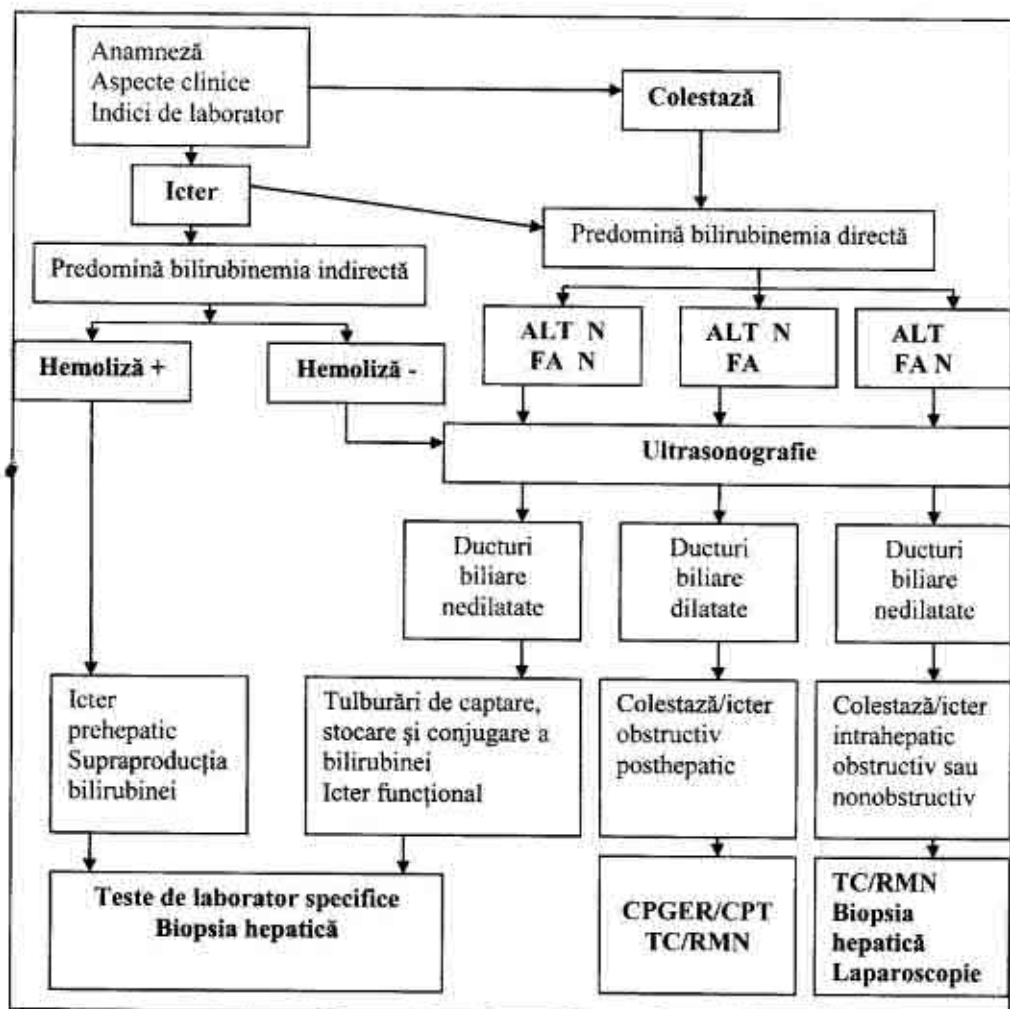
TRATAMENTUL SINDROMULUI ICTERIC. Icterul este un sindrom, de aceea nu există un concept terapeutic standard pentru tratament. Opțiunile profilactice și terapeutice depind de cauza primară a icterului.

Icterele colestatice impun o atitudine terapeutică diferențiată, în funcție de coleastăz (intra- sau extrahepatică). Icterele cu coleastăz intrahepatică vor beneficia de tratamentul medical corespunzător etiologiei.

Tratamentul colestazei funcționale și a pruritului

Măsuri generale:

- reducerea ingestiei de grăsimi neutre (<40 g/zi), suplimentarea cu trigliceride cu lanț mediu (> 40 g/zi);
- administrarea vitaminelor liposolubile:
 - *vitamina A* 2500-5000/zi oral sau 100000 U/lună parenteral;



ALT – alaninaminotransferază; FA – fosfatază alcalină; TC – tomografie computerizată; RMN – rezonanță magnetică nucleară, CPGER – colangiopancreatografie endoscopică retrogradă; CPT – colangiografie percutană transhepatică; N – norma.

Fig. 1. Algoritm de diagnostic în icter/colestază.

- vitamina D 100000 UD2 (UD3) i/m lunar;
 - vitamina E 200 mg i/m de două ori în lună;
 - vitamina K 10-20 mg/lună;
 - substituirea de calciu (1g/zi) și de zinc.
- Tratamentul medicamentos:**
- *colestiramină* 4g × 3-4 ori/zi ;
 - *acid ursodeoxicolic* 10-15 mg/kg corp/zi;
 - antagoniști opioizi: *naloxon*, *naltrexon* (25 mg);

- inductori enzimatici: *rifampicină* (5-10 mg/kg corp/zi), *phenobarbital* (100 mg seara);
- H₁-blocanți: *terfenadină* 40-60 mg/zi;
- *prometazină* 25-150 mg seara;
- radiație ultravioletă;
- unguent cu *mentol*, *lanolină*;
- plasmafereză, hemoperfuzie;
- *prednisolon* (în cazuri speciale pe o perioadă scurtă de timp).

Icterele extrahepatice (obstructive) beneficiază de *tratament chirurgical* sau de proceduri terapeutice endoscopice.

Tratamentul *antibiotic* se impune în toate icterele obstructive, căci staza biliară favorizează infecția. Se vor administra antibiotice cu spectru larg și cale de eliminare biliară (*ampicilină*, *cefalosporine de generația a III-a*, *florchinolone*).

Bibliografie

1. Blum, Hubert E., *Chronic cholestatic liver diseases*. Journal of Gastroenterology & Hepatology. December 2002, 17 (Supplement 3):S399-S402.
2. Chris E. Forsmark, M.D., *Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. Jaundice. University of Florida; 2000.
3. Claudia Ortiz Zein, MD and Keith D Lindor, MD, *Chronic Cholestatic Liver Disease in Adults*. Best Practice of Medicine. January 2000.
4. Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Lammert F, Wasmuth HE, Matern S., *Diagnosis of cholestatic disorders Med Klin* (Munich). 2003 Sep 15;98(9):499-509.
5. Grigorescu M., *Sindromul colestatic*. În: M. Grigorescu. // *Tratat de hepatologie* -București. - 2004.- p. 199-226;
6. Hofmann, Alan F., *Cholestatic liver disease: pathophysiology and therapeutic options*. Liver - Supplement. 22 (Supplement 2):14-19, 2002.
7. Kaplan LM, Isselbacher LJ., *Icterul*. *Harrison Principiile medicinei interne*. Ed II București 2001; vol 2, p. 275-281.
8. Kuntz E, Kuntz HD., *Cholestasis*. *Hepatology. Principles and Practise*. Heidelberg Germany 2002; 204-214.
9. Kuntz E, Kuntz HD., *Jaundice*. *Hepatology. Principles and Practise*. Heidelberg Germany 2002; 192-202.
10. Lidofsky SD., *Jaundice*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Saunders 2002:249-254.
11. Pascu O., *Sindrom icteric*. În: Pascu O. *Gastroenterologie*. Cluj: Ed Med Universitară 1999:7-18.
12. Paumgartner G, Beuers U., *Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited*. *Hepatology* 2002, 36:525-531.
13. Sherlock S, Dooley J., *Jaundice*. In: *Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system*. Oxford: Blackwell Sci Pub 1993: 199-213.

HIPERBILIRUBINEMIILE FUNCȚIONALE

SINDROMUL GILBERT-MEULENGRACHT

Este o hiperbilirubinemie neconjugată familială, de intensitate moderată (nivelul bilirubinei în ser 17-85 $\mu\text{mol/l}$), cu transmitere autozomal-dominantă și evoluție benignă. Frecvența bolii este de 5-12% din populația generală.

Patogenetic există mai multe verigi care afectează metabolismul pigmentului:

- scăderea activității glucuronil-transferazei hepatocitare;
- tulburarea procesului de captare hepatocitară a bilirubinei;
- în 60% dintre cazurile de boală se asociază cu hemoliză discret-moderată cauzată de scurtarea duratei de viață a hematiilor.

Particularități diagnostice:

- subiectiv: iritabilitate, fatigabilitate, disfuncții vegetative;
- icter intermitent fluctuent, precipitat de perioadele de post prelungit, infecții intercurrente, efort fizic, stres, consum de alcool, intervenții chirurgicale;
- hiperbilirubinemie neconjugată moderată;
- teste funcționale hepatice normale;
- aspect histologic al țesutului hepatic normal;
- hemoliză subclinică (eventual);
- perioadă de post (<400 cal/zi timp de 2 zile) – majorează nivelul bilirubinei de 2-3 ori în raport cu nivelul inițial;
- testul cu acid nicotinic (50 mg acid nicotinic i/v) produce creșterea bilirubinei în următoarele 4 ore după administrare (specificitatea și sensibilitatea acestui test este de 100%);
- testul cu fenobarbital (60 mg \times 3 ori/zi, timp de 3-5 zile) scade nivelul bilirubinei.

Tratament special nu necesită. *Prognosticul* este favorabil.

SINDROMUL CRIGLER-NAJJAR TIP I

Sindromul Crigler-Najjar tip I este o boală foarte rară, transmisă autozomal-recesiv, caracterizată prin absența UDP-glucuronil-transferazei.

Caracteristici:

- maladia se manifestă după naștere;
- icter intens;

- hiperbilirubinemie neconjugată severă;
- absența totală a bilirubinei conjugate în bilă;
- trecerea bilirubinei prin bariera hemato-encefalică și determinarea apariției icterului nuclear;
- testele funcționale hepatice și morfologia ficatului sunt normale;
- survenirea decesului în primele 6-18 luni de viață.

Tratamentul, care constă în transfuzii de sânge, fototerapie intensivă, posibil în asocieră cu colestiramină, zinc, calciu carbonat, poate să reducă tranzitor și temporar nivelul bilirubinei.

SINDROMUL CRIGLER-NAJJAR TIP II

Sindromul Crigler-Najjar tip II este o boală ereditară, relativ puțin întâlnită, cu transmitere autozomal-dominantă, caracterizată prin scăderea marcată (până la niveluri nedetectabile) a activității UDP-glucuronil-transferazei hepatocitare. Bilirubina neconjugată poate să atingă valori de până la 600-700 $\mu\text{mol/l}$, dar în majoritatea cazurilor nu depășește 400 $\mu\text{mol/l}$.

Ca **tratament** poate fi utilizat fenobarbitalul (60 mg de 3 ori/zi) în combinație cu calciu fosfat.

SINDROMUL DUBIN-JONSON

Sindromul Dubin-Jonson este o boală ereditară relativ rară, caracterizată prin tulburarea excreției bilirubinei conjugate în polul biliar al hepatocitului.

Diagnostic:

- fatigabilitate, inapetență, grețuri, senzație de presiune în hipocondrul drept;
- icter cronic sau intermitent, moderat (valorile bilirubinei până la 100 – 150 $\mu\text{mol/l}$);
- hepatomegalie ușor sensibilă (în 50-60 % cazuri);
- splenomegalie (10-15 %);
- hiperbilirubinemie, 60% din care este conjugată;
- indicii de laborator – normali;
- semne de colestază absente;
- imposibilitatea vizualizării arborelui biliar la colecistografia orală sau colangiografia intravenoasă, deoarece deficitul de excreție a bilirubinei se asociază cu tulburarea excretorie a substanțelor de contrast;
- decelarea unui vârf tardiv în curba de eliminare a brom-sulfon-ftaleinei (BSP) la 90 minute;
- constatarea histopatologică a unui pigment brun sau negru în hepatocite, în special în regiunile pericentrolobulare;
- raportul coproporfirină III/coproporfirină I în urină la bolnavi este subunitar, față de normali la care este supraunitar.

Boala nu necesită **tratament** deosebit, cu amendamentul evitării estrogenilor. **Prognosticul** este benign.

SINDROMUL ROTOR

Se caracterizează prin tulburarea excretorie a bilirubinei conjugate.

Particularități:

- se întâlnește mai frecvent în copilărie și în adolescență;
- hiperbilirubinemie moderată 45-90 $\mu\text{mol/l}$, predominant conjugată;
- sistemul biliar poate fi vizualizat la colecistografie sau colangiografie;
- icter intermitent, recidivant după factori stresanți;
- este prezentă o creștere globală a coproporfirinelor urinare;
- testele funcționale hepatice normale;
- curba de excreție a BSP nu indică vârf secundar la 90 minute;
- histologic ficat normal, depozitarea de pigment lipsește.

Măsuri terapeutice nu sunt necesare. **Prognosticul** este benign.

ICTERUL RECURENT ÎN CADRUL SARCINII

Apare, de obicei, în trimestrele 2-3 al sarcinii și se manifestă prin prurit cutanat, mai intens noaptea, leziuni de grataj, icter. Predomină hiperbilirubinemia conjugată, bilirubinuria și urobilinogenuria. Indici biochimici: crește nivelul acizilor biliari, al fosfatazei alcaline (include și FA placentară), al leucinaminopeptidazei, de asemenea poate fi mărit colesterolul și lipidele neutre. Celelalte probe hepatice sunt normale. Este prezentă steatoreea.

Tratament: colestiramină inițial 12-14 g/zi, ulterior 4-8 g/zi; acid ursodeoxicolic în doze mari – 1,5 g/zi; se recomandă la fel S-adenozil-L-metionină, acizi grași cu legături medii și vitamine liposolubile.

După naștere anomaliile dispar la a 7-14-a zi. Colestaza hepatică este denumită recurentă, deoarece sindromul reapare adesea (dar nu întotdeauna) la sarcinile ulterioare. **Prognosticul** este benign.

Bibliografie

1. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study*. Hepatology 1997; 26:358-64.
2. Blum, Hubert E., *Chronic cholestatic liver diseases*. Journal of Gastroenterology & Hepatology. December 2002, 17 (Supplement 3): S399-S402.
3. Borlak J, Thum T, Landt O, et al., *Molecular diagnosis of a familial non-hemolytic hyperbilirubinaemia (Gilbert healthy subjects)*. Hepatology 2000; 32: 792-5.
4. Chris E., Forsmark, M.D., *Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Jaundice*. University of Florida; 2000.

5. Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Lammert F, Wasmuth HE, Matern S., *Diagnosis of cholestatic disorders Med Klin (Munich)*. 2003 Sep 15;98(9):499-509.
6. Hofmann, Alan F. Cholestatic liver disease: pathophysiology and therapeutic options. *Liver - 2002. Supplement. 22 (Supplement 2):14-19.*
7. Kaplan LM, Isselbacher LJ., *Ictericul. Harrison Principiile medicinei interne. Ed II București 2001; vol 2, p. 275-281.*
8. Kuntz E, Kuntz HD., *Cholestasis. Hepatology Principles and Practise. Heidelberg Germany 2002; 204-214.*
9. Kuntz E, Kuntz HD., *Jaundice. Hepatology Principles and Practise. Heidelberg Germany 2002; 192-202.*
10. Pascu O., *Sindromul icteric* În: M. Grigorescu. // *Tratat de hepatologie, București. 2004. - p. 191-199.*
11. Sherlock S, Dooley J., *Jaundice*. In: *Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell Sci Pub 1993: 199-213.*

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

Hepatita cronică B este o boală inflamatorie a ficatului, cauzată de virusul hepatic B, care durează 6 luni sau mai mult, cu potențial evolutiv spre ciroză sau asociată cu ciroza (Los Angeles, 1994).

Virusul HBV – virus hepatotrop, aparține familiei *Hepadnaviridae*. Genomul lui constă din ADN dublu catenar, având diametrul de 42 nm, este format dintr-un înveliș extern (anelopă) și o componentă centrală (nucleocapsida sau core).

Genomul HBV (fig. 1) prezintă o moleculă inelară de ADN, compusă din 3200 nucleotide. HBV conține o ADN-polimerază (necesară pentru repararea lanțului intern de ADN) și conține 4 antigeni:

- HBsAg – antigen de suprafață;
- HBeAg – antigenul infecțiozității;
- HBcorAg – antigenul cor;
- HBxAg – rolul acestui antigen încă nu este bine studiat.

În prezent sunt cunoscute 8 genotipuri A-H, care pot fi diferențiate pe baza secvenței de ADN.

Se estimează că 1/3 din populația globului pământesc este infectată cu HBsAg și aproximativ 360 mln. au hepatită cronică B.

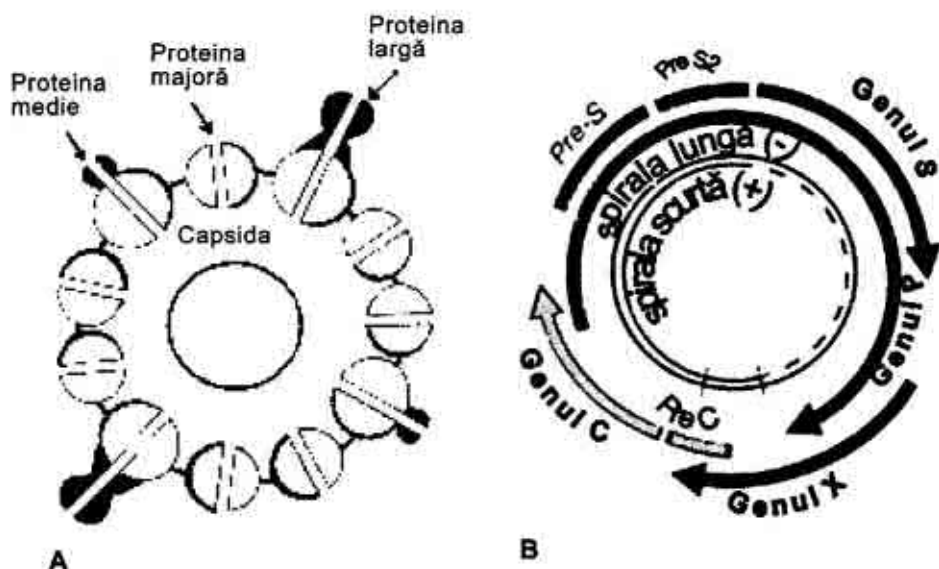


Fig. 1. Genomul virusului hepatitei B

Distribuția geografică este neuniformă și după procentul portajului cronic HBsAg se deosebesc următoarele zone de endemic:

- *zona de endemic redusă (0,1-2%)*: SUA, Europa de Nord și de Vest, Australia, Noua Zeelandă;
- *zona de endemic medie (2-7%)*: Bazinul M. Mediterane, Europa de Est, Orientul Mijlociu, Asia Centrală, Japonia, America de Sud;
- *zona de endemic înaltă (8-15%)*: China, insulele Oceanului Pacific, Asia de Sud-Est, Africa Sud-Sahariană, Republica Moldova.

Distribuția geografică a genotipurilor:

- **A** – America de Nord, Europa de Nord, India, Africa;
- **B și C** – Asia;
- **D** – Europa de Sud, India, Orientul Mijlociu;
- **E** – Africa de Vest și de Sud;
- **F** – America de Sud și Centrală;
- **G** – SUA, Europa;
- **H** – America Centrală.

Virusul HBV HBeAg-negativ (pre-core mutant) este comun pentru genotipurile B, C, D. Genotipul de asemenea poate determina răspunsul la tratamentul antiviral, deoarece genotipurile A și B au o rată mai mare de răspuns la alfa-interferon decât D și C.

PATOGENIE. Afectarea hepatică în infecția HBV este condiționată nu de însuși agentul infecțios, deoarece acesta nu manifestă acțiune citotoxică, ci este determinată de lezarea hepatocitelor imunde. În cazul unui răspuns imun neadecvat în faza acută a hepatitei virale B citoliza hepatocitelor infectate va fi insuficientă, ceea ce va favoriza persistența VHB în organism.

Se delimitează câteva faze consecutive în mecanismul de dezvoltare a infecției HBV:

- infectarea;
- fixarea virusului de hepatocit și penetrarea lui în celulă;
- replicarea virală și expresia lui pe suprafața hepatocitului (*fig. 2*);
- includerea reacțiilor imunologice, îndreptate spre eliminarea virusului;
- afectarea multisistemică, poliorganică;
- formarea imunității, eliminarea virusului sau insuficiența mecanismelor imune și cronicizarea procesului.

Replicarea HBV se produce hepatic și extrahepatic. Replicarea hepatică este prevalentă și se desfășoară în nucleul și citoplasma celulei-gazdă. Replicarea extrahepatică are loc în sistemul limfatic periferic (ganglioni, splină, măduvă, monocite).

Integrarea genomică a HBV în hepatocite se termină cu prezentarea antigenilor lui – AgHBc și AgHBe pe membrana hepatocitelor. Prezența de durată a HBV în hepatocite are drept consecințe integrarea aparatului genetic a lui cu

genomul celulei. Virusul devine inaccesibil pentru controlul imun și reprezintă unul din mecanismele cronici-zării infecției HBV.

Un rol major în dezvoltarea procesului patologic în ficat în HVB îl au reacțiile autoimune, adică reacțiile către componentele proprii ale hepatocitelor (polialbumina, lipoproteida, membrane mitocondriale etc.). Drept rezultat are loc distrugerea nu numai a hepatocitelor infectate, dar și a celor neinfectate. În acest caz VHB are rol de starter

al componentului autoimun în hepatita B. Complexele imune circulante (AgHBs și anticorpii pentru el) determină afectarea extrahepatică în HVB, așa ca glomerulonefritele, periarterita nodoasă etc. O importanță majoră în dezvoltarea hepatitelor virale îi revine și sistemului de interferoni endogeni.

FACTORII DE RISC:

- administrarea percutană a medicamentelor și a drogurilor cu utilaj medical nesteril;
- recipienți de sânge și organe (transplant de organe, hemodializă);
- tatuaje, pierceng și acupunctură;
- copii născuți de mame HBV-infectate;
- lucrători medicali expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat;
- contacte sexuale neprotejate.

CĂI DE TRANSMITERE

Percutană. Se estimează că anual pe glob 8-16 mln. de bolnavi noi infectați apar din cauza administrării medicamentelor și a drogurilor cu utilaj medical nesteril. Injecțiile și o varietate de proceduri percutane sunt asociate cu transmiterea infecției.

Sexuală. Riscul transmiterii crește odată cu numărul de parteneri (prostituate, homosexuali), ani de activitate sexuală, istoric de alte boli sexual transmisibile.

Perinatală (verticală). Riscul transmiterii este de 10%, dacă mama este pozitivă pentru HBsAg, însă 90% dacă mama este HBeAg poz. Este calea principală

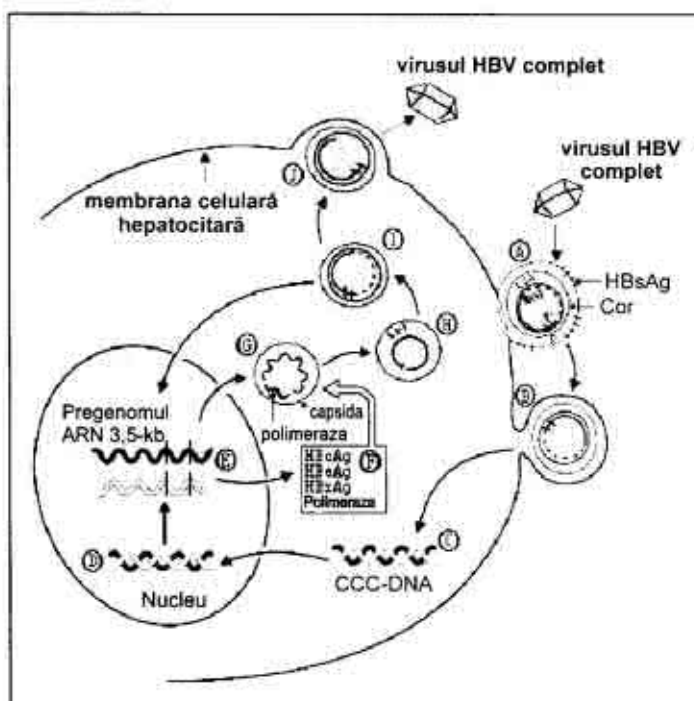


Fig. 2. Replicarea virusului B în hepatocite

de transmitere a infecției în țările cu endemie înaltă. Alăptarea la sân nu este implicată în transmiterea HBV și virusul nu este detectat în laptele matern.

Orizontală. În familie și în colectivitățile de copii HVB apare în caz de nerespectare a măsurilor igienice, unde este posibil ca prin contactul secrețiilor infective cu mici leziuni cutanate, infecția să se răspândească în anturaj.

EVOLUȚIE NATURALĂ

- Hepatita acută virală este rezolvată prin vindecare la adulți până la <95%, iar la copiii infectați perinatal sau în primii 1-5 ani de viață, vindecarea variază între 10-70 %.
- Hepatita acută fulminantă apare la 0,1-0,5% de adulți.
- Hepatita cronică se dezvoltă la <5% adulți și la 30-90% copii.
- La pacienții cu hepatită cronică:
 - *HBeAg-pozitivă* progresarea spre ciroză anuală este de 2-2,5%, cu o rată cumulativă de progresie la 5 ani de 8-20%;
 - *HBeAg-negativă* progresarea anuală e mai rapidă de 8-10%.
- Incidența decompensării hepatice este aproximativ 3%, cu o incidență cumulativă la 5 ani de 16%.
- Odată ce se dezvoltă ciroza, riscul apariției carcinomului hepatocelular variază între 2-8% pe an, cu o incidență cumulativă la 5 ani de 15-20%. Factorii de risc pentru carcinogeneză sunt: vârsta înaintată, abuzul de alcool, co-infecția HDV sau HCV, inflamația hepatică persistentă.

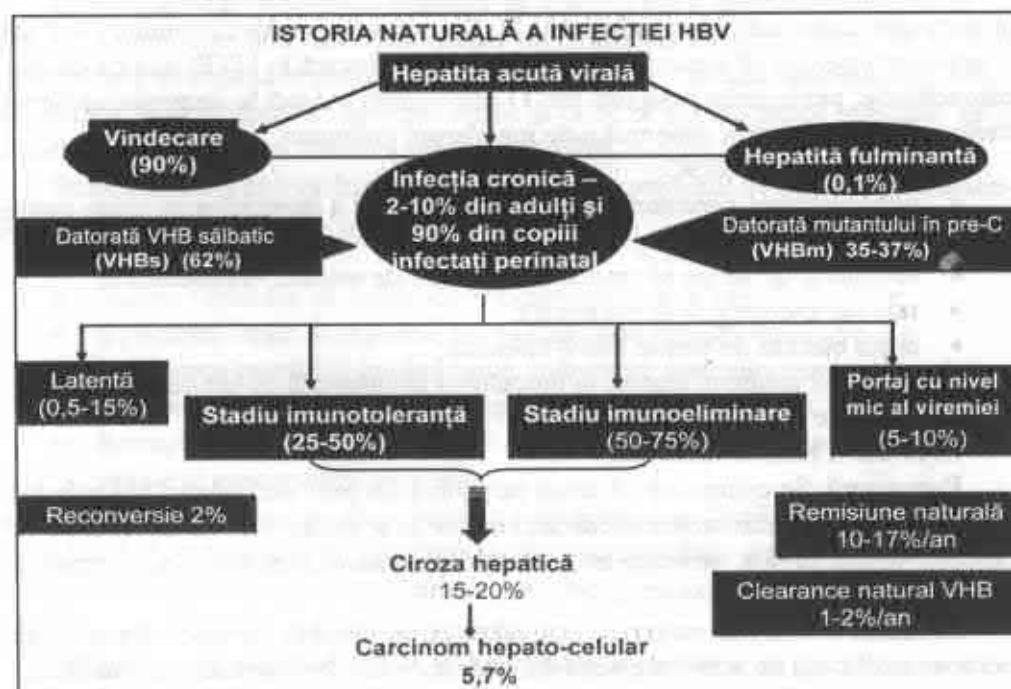


Fig. 3. Evoluția naturală a hepatitei cronice virale B

- Rata mortalității la 5 ani este 0-2% pentru pacienții cu hepatită cronică B fără ciroză, 14-20% pentru pacienții cu ciroză compensată și 70-80% după apariția decompensării.

MORFOLOGIA. Prelevatele histologice de la pacienții cu HC tip B relevă aspect de inflamație portală, periportală (cu activitate ușoară/medie) și lobulară, aceasta din urmă mai ales în perioadele de exacerbare, corelație cu creșterea aminotransferazelor și seroconversie în sistemul "e". Marca histologică a infecției cronice HBV este prezența hepatocitelor "în sticlă mată" ("ground-glass"). Numărul celulelor "ground-glass" este invers proporțional cu gradul activității inflamatorii. Hepatocitele "ground-glass" exprimând AgHBs citoplasmatic/membranar și abundent AgHBc nuclear în nucleu și citoplasmă, au distribuție focală. În perioada următoare seroconversiei, celulele "ground-glass" sunt intens pozitive pentru AgHBs, iar AgHBc este nedecelabil. Activitatea inflamatorie este de grad mic/absent.

TABLOU CLINIC. Pacienții cu hepatită cronică pot fi „purători sănătoși”, fără evidență de boală activă și asimptomatici. Circa 10-20% bolnavi cu infecție HBV cronică au *manifestări extrahepatice* secundare. Se consideră că acestea se datorează circulației complexelor imune și altor factori cu semnificație imunologică (tab. 1).

Tabelul 1

SPECTRUL CLINIC ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

Bolnavi asimptomatici	70-80%
Bolnavi simptomatici	<p><i>Datele clinice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • astenie fizică, scăderea capacității de muncă • grețuri, scăderea poftei de mâncare, anorexie • disconfort sau dureri neînsemnate în hipocondrul drept • hepatomegalie, rareori splenomegalie • eritem palmar, teleangiectazii
Bolnavi simptomatici cu manifestări extrahepatice	<ul style="list-style-type: none"> • <i>renale</i>: glomerulonefrită membranoproliferativă sau membranoasă, nefrită interstițială • <i>autoimune</i>: periartrită nodoasă, sindromul antifosfolipidic, sindromul Reyno, miocardită, pericardită • <i>manifestări cutanate</i>: exanteme, erupții maculopapulare; acrodermită papulară, urticarie, vitiligo • <i>manifestări hematologice</i>: anemia hemolitică autoimună, aplazia parțială celulară, imunoglobulinopatia monoclonală, leuceimia acută sau cronică, limfoame și limfosarcoame, crioglobulinemie mixtă • <i>endocrine</i>: tiroidită autoimună, diabet zahara t, • <i>exocrine</i>: pancreatită cronică și acută; sindromul Shōegren, • <i>pulmonare</i>: alveolită fibrozantă, granulomatoză pulmonară, vasculită pulmonară, pleurezie

DIAGNOSTIC. Determinarea markerilor serologici ai infecției HBV. Semnificația diagnostică a markerilor serologici ai infecției virale B este prezentată în tabelele 2-3.

Tabelul 2

**SEMNIFICAȚIE DIAGNOSTICĂ A MARKERILOR SEROLOGICI
AI INFECȚIEI VIRALE B**

Markeri	Semnificație diagnostică
HBsAg	Purtător HBV, infecție HBV acută sau cronică. Nu întotdeauna infectiv.
HBeAg	Marker de infectivitate. Corelează cu nivelul înalt de replicare virală.
Anti-HBs	Marker al imunității achiziționate în urma infecției naturale HBV, al vaccinării sau imunizării pasive.
Anti-HBe	Este Ac specific al HbeAg. Corelează cu rata joasă a replicării virale și cu convalescența. Se depistează la pacienții cu hepatită cronică virală B infectați cu VHB mutant.
Anti-HBc IgM	Infecție acută sau reinfecție. Risc de cronicizare a HBV.
Anti-HBc IgG	În titru ridicat exprimă persistența infecției cronice. În titru mic și asociat cu anti-HBs – exprimă instalarea imunității.

Tabelul 3

VARIANTELE CLINICO-SEROLOGICE ALE INFECȚIEI HBV

Varianta infecției HBV	Markeri serologici HBV	Nivelul viremiei	Caracteristica clinico-morfologică
Clasică ("tip sălbatic"- "wild")	AgHBs+, AgHBe+	HBV ADN $\geq 10^5$ copii/ml	Hepatită cu diferit grad de activitate, necesită tratament antiviral
HBeAg-negativă (pre/core mutant)	AgHBs+, AgHBe-	HBV ADN $\geq 10^4$ copii/ml	
Portaj Ag HBs neactiv ("inactive carrier")	AgHBs+, AgHBe-/anti-HBe+	Redus sau minim ($< 10^5$ copii/ml sau poate lipsi)	Hepatită "reziduală" fără activitate (ALT=N), prognostic favorabil, este posibilă reactivarea
Latentă ("occult", "silent")	AgHBs-, anti-HBc+/anti-HBe+ sau lipsa tuturor markerilor HBV	Minim ($< 10^3$ copii/ml)	Mai frecvent lipsa activității, dar poate fi orice grad de activitate
"Escape" – mutant (de diagnostic dificil)	AgHBs- (cu test-sisteme obișnuite, în sânge circulă HbsAg defectiv)	Înalt sau moderat ($\geq 10^5$ copii/ml)	Hepatită de diferit grad de activitate, provoacă dezvoltarea bolii în pofida vaccinării sau profilaxiei specifice cu HB Ig

Teste pentru determinarea nivelului viremiei (HBV-ADN)

- Testul bDNA (Bayer)
- Captarea hibridă (Digene)
- Hibridizarea lichidă (Abbott)
- Reacția de polimerizare în lanț – PCR (Amplificor HBV Monitor, Cobas Amplificor HBV Monitor)

Indici biochimici ai infecției HBV

- Nivelul ALT și AST crește de la 1 până la 20 ori (dar, de obicei, < 5 ori). Nivelul ALT este de regulă mai mare ca cel al AST.
- Fosfataza alcalină poate fi normală sau crescută < 3 ori de la normă.
- GGTP normală, dacă-i crescută ar putea indica sindrom colestatic sau fibroză avansată.
- Nivelul albuminei normal sau poate fi ușor scăzut.
- Timpul protrombinei normal sau prelungit.
- Hiperglobulinemie, predominant cu creșterea Ig G.
- Factorul reumatoid poate fi prezent.

USG organelor cavității abdominale este importantă pentru stabilirea dimensiunilor ficatului și splinei, ecostructurii acestora, venei porte și venei lienalis.

Biopsia ficatului este folosită pentru confirmarea diagnosticului de hepatită cronică B, pentru identificarea maladiilor intercurrente ce afectează ficatul. Evaluarea histologică a biopitelor hepatice rămâne unica metodă veridică de prognostic al progresării maladiei. Se iau în considerație 2 criterii cardinale de afectare a ficatului: inflamația și fibroza (vezi cap. „Hepatitele cronice”).

Scintigrafia ficatului evidențiază prezența hepatomegaliei, a splenomegaliei, modificarea repartiției captării radioizotopului la nivelul ficatului și splinei; permite diferențierea cu ciroza, unde se înregistrează modificări esențiale ale formei și distribuției captării hepatice, splenice și extrahepatosplenice.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- Hepatitele cronice C și D
- Hepatita autoimună
- Hepatita alcoolică
- Steatohepatita nonalcoolică
- Colangita sclerozantă
- Boala Wilson
- Hepatita medicamentoasă
- Boala hepatică genetică cu deficit de α -1-antitripsină

TRATAMENT**Obiectivele tratamentului:**

- supresia permanentă sau eliminarea virusului, manifestată prin eliminarea markerilor virali circulanți: AgHBe, ADN-HBV;
- seroconversia AgHBe în antiHBe;

- scăderea infectivității;
- normalizarea nivelului ALT în ser;
- reducerea gradului de activitate a procesului inflamator în ficat, histologic confirmat;
- ameliorarea stării subiective a bolnavilor;
- preîntâmpinarea dezvoltării complicațiilor infecției de durată;
- prevenirea dezvoltării carcinomului hepatocelular;
- reducerea mortalității.

Conform **EASL International Consensus Conference on Hepatitis B**, (2002) și **AASLD Practice Guideline** (2007), în prezent pentru tratamentul hepatitei cronice B sunt aprobate preparatele medicamentoase:

- *Interferon alfa-2-alfa sau interferon-alfa-2-beta* – 10 mln. UI 3 ori/săpt sau 5 mln. UI zilnic, 16-24 săptămâni în varianta HBe-pozitivă și 48-52 săpt. pentru HBe-negativă.
- *Peginterferon alfa-2-beta (Pegintron)* – 1,5 μg/kg/săpt. subcutan, 16-24 săptămâni în varianta HBe-pozitivă, 48-52 săpt. pentru HBe-negativă.
- *Peginterferon alfa-2-alfa (Pegasis)* – 180 μg/săpt. subcutan, 16-52 săptămâni.
- Analogii nucleozidici:
- *Lamivudină (zeffix, epivir)* se administrează în doză de 100 mg/zi per os, 48-52 săptămâni. Efectul nedorit al lamivudinei este inducerea mutațiilor la nivelul polimerazei VHB-ADN dependente, ceea ce duce la scăderea capacității de replicare, dar și reduce sensibilitatea la tratament. Rata apariției mutațiilor este de 24% la 1 an, 42% - la 2 ani, 67% - 4 ani. La întreruperea tratamentului, 80-90% dintre pacienți dezvoltă viremie recurentă.
- *Adefovir dipivoxil (hepsera)* se administrează în doză de 10 mg/zi per os (dozele mai mari sunt nefrotoxice), 48-52 săptămâni. Acest preparat este binevenit în cazul hepatitei cronice virale lamivudinrezistente. Ca efect nedorit este apariția rezistenței către preparat. Astfel, a fost dovedit că după 1 an rezistența la adefovir nu se dezvoltă (0%), la 2 ani - 3%, peste 3 ani - 11%.
- *Entecavirul* – un analog deoxiguanozinic nou care inhibă selectiv replicarea VHB. Poate fi administrat atât la pacienții cu hepatită cronică B HBeAg-pozitivi, cât și la cei HBeAg-negativi. Doza zilnică de 0,5 mg administrată per os timp de 24 săptămâni reduce HBV-ADN cu 1,28 unități \log_{10} mai mult decât în cazul tratamentului cu lamivudină. Frecvența dezvoltării rezistenței este de 10%.

Analogi nucleozidici în curs de cercetare: telbivudina, clevudina, tenofovir, emtricitabin.

Recomandările terapeutice pentru diferite forme ale hepatitei cronice B sunt reflectate în tabelele 4-6.

Tabelul 4

RECOMANDĂRI PENTRU PACIENȚII HBeAg-POZITIVI

HBV-ADN copii/ml	ALT	ATITUDINE TERAPEUTICĂ
>10 ⁵ copii/ml (>20.000 UI/ml)	>2xN	Tratament fără a necesita PBH. Tratament de 1-a linie cu IFN/PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență.
>10 ⁵ copii/ml (>20.000 UI/ml)	<2xN	Biopsia ficatului, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu IFN-PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă – monitorizare în dinamică.
● <10 ⁵ copii/ml (<20.000 UI/ml)	>2xN	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu IFN-PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă – monitorizare în dinamică.
<10 ⁵ copii/ml (<20.000 UI/ml)	<2xN	Nu necesită tratament. Supraveghere în dinamică.

Tabelul 5

RECOMANDĂRI PENTRU PACIENȚII HBeAg-NEGATIVI

HBV-ADN copii/ml	ALT	ATITUDINE TERAPEUTICĂ
<10 ⁴ copii/ml (<2.000 UI/ml)	<2xN	Tratament nu se indică. Monitorizați la fiecare 3 luni pentru 1 an, ca să vă asigurați de stabilitatea indicilor, apoi – la fiecare 6-12 luni.
<10 ⁴ copii/ml (<2.000 UI/ml)	>2xN	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu IFN-PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă – monitorizare în dinamică.
≥ 10 ⁴ copii/ml (>2000 UI/ml)	<2xN	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă –tratament cu IFN-PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă – monitorizare în dinamică.
>10 ⁴ copii/ml (>2000 UI/ml)	>2xN	Tratament fără a necesita PBH. Tratament de 1-a linie cu IFN/PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență.

Factorii predictivi pentru răspunsul favorabil la tratamentul antiviral sunt:

- Vârsta tânără
- Sexul feminin
- Infectarea la vârstă adultă
- Absența HIV sau a coinfectării cu alte virusuri hepatotrope;
- Absența consumului de substanțe hepatotoxice (alcool, droguri etc.)
- ALT > de 5xN
- DNA VHB < de 1000-1400 pg/ml sau 400-500 mln.copii/ml
- Lipsa obezității;
- Status imunității intact;
- Feritinemie redusă;
- Inflamație hepatică moderată;
- Lipsa cirozei.

Contraindicațiile și efectele adverse ale IFN sunt descrise în capitolul "Hepatitele cronice". Contraindicații pentru lamivudină și adefovir – hipersensibilitate la un component al preparatului.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI. Pacienții care administrează medicamente antivirale necesită monitorizarea strictă a tratamentului (tab. 6)

Tabelul 6

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL
LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ B**

	Până la inițierea terapiei	În timpul terapiei antivirale	După terapie
Hemograma	Obligatori	La săpt. 1,2 și a 4-a și apoi la fiecare 4-8 săpt.	La fiecare 1-3 luni timp de 1 an, apoi – o dată la 6 luni
ALT, AST	Obligatori	La săpt. 1,2 și a 4-a și apoi la fiecare 4-8 săpt.	La fiecare 1-3 luni timp de 1 an, apoi – o dată la 6 luni
Fer seric	Obligatori	La 6 luni de tratament	Obligatori
HBeAg, antiHBe, ADN HBV (PCR)	Obligatori, ADN HBV cantitativ	La fiecare 3-6 luni, ADN HBV cantitativ - reducerea ADN HBV cu 2 log ₁₀ între a 5 și 32 săpt., și scăderea titr. HBeAg cu 10 UI/ml între 12-24 săpt. – factori de prognostic pozitiv	ADN HBV se testează fiecare 6 luni după sistarea tratamentului timp de 1 an, apoi la fiecare 6-12 luni
Genotipul	Recomandat	Nu se testează	Nu se testează
PBH	Obligatori	Nu se recomandă	Nu se recomandă

În cazul tratamentului cu Lamivudină sau Adefovir, după ce are loc seroconversia HBeAg în anti-HBe și scade în dinamică nivelul HBV-ADN, tratamentul se prelungește până când se determină HBV-ADN prin PCR, apoi se continuă încă 4-6 luni;

La pacienții cu seroconversia HBeAg, dar cu nivelul stabil de viremie HBV-ADN, tratamentul trebuie continuat încă 3-6 luni și se întrerupe.

În cazul eficacității incomplete a tratamentului antiviral specific, costul înalt al preparatelor antivirale, prezența contraindicațiilor pentru tratamentul etiologic și apariția unor complicații după tratamentul antiviral se indică *hepatoprotectoare* (vezi cap. „Hepatitele cronice”).

PROFILAXIE. Profilaxia primară specifică presupune imunizarea activă – vaccinarea. Două vaccinuri sunt licențiate în majoritatea țărilor: *Engerix B* (Smith Kline Beecham, 1992); *Recombivax HB* (Merck & Co).

Vaccinarea se indică persoanelor cu risc sporit pentru infecția HBV. În prezent se recomandă administrarea vaccinului în 3 doze (0, 1 și 6 luni), fapt ce duce la apariția nivelului de Ac anti-HBs mai mult de 10 mln. UI/ml la aproximativ 95 % de persoane vaccinate. Durata imunității induse în urma vaccinării este >15 ani. Reacțiile adverse sunt locale, de durată scurtă: dureri ușoare în locul administrării, subfebrilitate primele 1-2 zile. Rata joasă de răspuns la vaccinare poate fi asociată cu obezitatea, fumatul, imunosupresia, vârsta înaintată. Aproximativ 25-50% de persoane, care inițial nu răspund la vaccinare, vor răspunde la o doză adițională de vaccin, iar 50-70% vor răspunde la a 2-a serie de 3 doze.

Toți copiii nou-născuți trebuie vaccinați. Pentru copiii născuți de mame cu infecție activă HBV se recomandă în primele ore după naștere imunizarea combinată: pasiv-activă (imunoglobulină HBIg și vaccin). Imunizarea combinată este eficientă în 85-95% cazuri, iar vaccinarea în 70-95%. Lucrătorilor medicali sau persoanelor care au fost expuse accidental la inocularea cu sânge infectat de la un bolnav cu infecție HBV activă trebuie să li se administreze imunizare pasiv-activă (HB Ig și prima doză de vaccin în același timp).

Profilaxie primară nespecifică - evitarea și înlăturarea factorilor de risc pentru infecția HBV:

- screening-ul și testarea sângelui și a produselor de sânge;
- utilizarea intravenoasă a medicamentelor și a drogurilor cu seringi sterile;
- evitarea tatuajelor și a piercengului;
- evitarea contactelor sexuale neprotejate cu parteneri multipli;
- informarea lucrătorilor medicali cu privire la prevenirea infecției HBV (folosirea mănușilor sterile, dezinfectarea utilajului medical etc.).

Profilaxia secundară include măsuri pentru încetinirea progresării maladiei (evitarea folosirii alcoolului; evitarea administrării medicamentelor hepatotoxice, vaccinarea contra hepatitei A etc.) și reducerea riscului transmiterii bolii altor persoane (măsuri igienice, educație medico-sanitară).

Bibliografie

1. Ahn SH, Park YN, Park JY, Chang HY, Lee JM, Shin JE, et al., *Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance*. J Hepatol 2005;42:188-194.
2. Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon. Chronic Hepatitis B., *Update of recommendations. AASLD PRACTICE GUIDELINE*. Hepatology, Vol. 45, No. 2, 2007, p. 1-5.
3. Conjeevaram HS, Lok ASF., *Management of chronic hepatitis B*. J Hepatol 2003; 38:S90-103.
4. EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). J Hepatol 2003; 38:533-40.
5. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, et al., *Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D*. Gut 2005;54:1009-1013.
6. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al., *Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B*. J Hepatol 2006;44:283-290.
7. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ., *Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load*. Gastroenterology 2006;130:678-686.
8. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al., *Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial*. Lancet 2005;365:123-129.
9. Keeffe E.B., Douglas T. et al., *A treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the USA*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2004; 2: 87-106.
10. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al., *Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. N Engl J Med 2006;354:1011-1020.
11. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al., *A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults*. MMWR 2006;55(RR-16):1-33.
12. Schilden O, Sirma H, Funk A et al., *Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir*. N Engl J Med 2006; 354:1807-1812
13. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al., *Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B*. HEPATOLOGY 2006;43:225-232.
14. Цыбуляк С.Н., *Острая и хроническая HB-вирусная инфекция*. Кишинев, 1990. 189 с.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Hepatita cronică virală C este o boală inflamatorie a ficatului cauzată de virusul hepatitei C, care durează 6 luni sau mai mult, cu potențial evolutiv spre ciroză sau asociată cu ciroza (Los Angeles, 1994).

Virusul HCV este un virus ARN sferic, cu înveliș lipidic ce aparține familiei *Flaviviridae*. La persoane infectate cu HCV poate produce aproximativ un trilion de particule virale pe zi.

HCV codează o singură poliproteină din 3011 aminoacizi, care este procesată în 10 proteine structurale și regulatorii. Componentele structurale includ nucleul și 2 proteine ale membranei: E1 și E2. Două regiuni ale proteinei E2 au un nivel extrem de mare de mutație: acestea sunt regiunile hipervariabile 1 și 2. Proteina membranară E2 conține un locus pentru CD-81, un receptor exprimat pe hepatocite și limfocitele B. Genele nestructurale NS2, NS3, NS4 și NS5 codează enzimele helicaza, proteaza și polimeraza, implicate în replicarea virusului. Aceste enzime sunt ținta atractivă pentru terapia antivirală.

Sunt cunoscute 6 genotipuri de HCV și mai mult de 50 subtipuri (fig. 1). Conform clasificării lui P. Simmonds (1995), se delimitează următoarele geno- și subtipuri: 1a, 1b, 1c; 2a, 2b, 2c; 3a, 3b; 4, 5, 6. Genotipul 1, în particular genotipul 1b, nu este atât de receptiv la tratament ca genotipurile 2 și 3. Genotipul 1 de asemenea poate fi asociat cu o formă mai severă de maladie hepatică și un risc mai mare de dezvoltare a carcinomului hepatocelular.

Heterogenitatea genetică a HCV probabil explică de ce până în prezent nu există un vaccin pentru infecția HCV și eficacitatea mică a tratamentului.

Virusul HCV este răspândit pe tot globul pământesc. Se estimează că 3% din populație, până la 170 mln., sunt infectați cu HCV și la 80-90% dintre ei se dezvoltă boala cronică a ficatului.

Distribuția geografică este neuniformă:

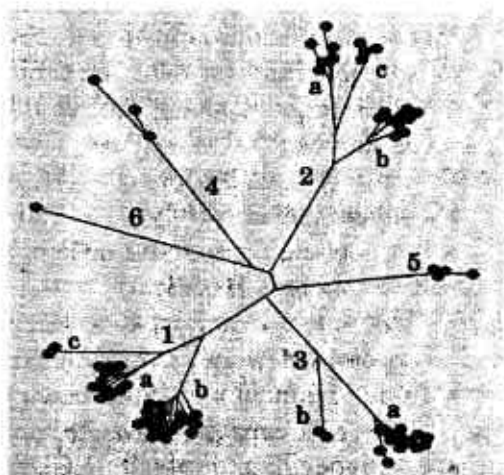


Fig. 1. Genotipurile și subtipurile virusului C

- *zona de endemie redusă (<2%)*: Marea Britanie, țările scandinave (0,1-0,5%), țările din Europa de Vest, SUA (2% după datele Hepatitis Foundation International), Australia (0,4%), Canada (0,4-1,4%), Republica Sudafricană;
- *zona de endemie medie (2-5%)*: Europa de Est, Republica Moldova, Bazinul M. Mediterane, Brazilia, Orientul Mijlociu, India, China;
- *zona de endemie înaltă (>5%)*: Libia >7%, Egipt – 20%.

Distribuția genotipurilor în lume este următoarea:

- Europa de Vest, SUA – 1a, 1b, 2a, 2b, 3a;
- Europa de Sud și de Est (inclusiv Republica Moldova) – 1b;
- Japonia, Taiwan – 1b, 2, 2b;
- Thailanda, Singapore, India de Est – 3;
- Egipt, Orientul Mijlociu, Africa Centrală – 4; Africa de Sud – 5.

PATOGENIE. Virusul HCV provoacă leziuni hepatice: direct - prin mecanism citopatic; indirect – mediat imunologic.

Mecanismul lezional citopatic direct este susținut de:

- apartenența VHC la familia Flavivirusurilor recunoscute pentru potențialul lor citotoxic ridicat (febra galbenă);
- corelația dintre masa virală hepatică infectantă și gravitatea leziunilor hepatice;
- prezența corpiilor acidofili intracelulari și absența infiltratului limfocitar în zonele de necroză hepatocitară;
- evoluția paralelă între ALT și replicarea VHC, independent de prezența infiltratului inflamator;
- reducerea paralelă a ARN VHC și ALT la 4-6 săpt. de la începerea IFN;
- interferarea cu sinteza proteinelor celulare, mărirea permeabilității lizo-zomice, distrugerea membranelor celulare.

Mecanismul lezional indirect, mediat imunologic, este susținut de:

- agregate limfoide dense cu centrul germinativ, celule dendritice și limfocite B activate înconjurate de limfocite T-helper și T-citotoxice/supresoare activate;
- sensibilizarea limfocitelor T-citotoxice (obținute prin PBH) față de epitopii antigenilor VHC;
- limfocitele T-citotoxice de la bolnavii HC VHC lizează culturi de hepatocite autologe HLA I;
- limfocitele T intrahepatice activate prezintă markerii: IL-2, TNF- α , T11/3 (posibilitatea activării LTC pe o cale alternativă antigenic independentă);
- s-au obținut clonele limfocitare CD3, CD8, CD56, caracteristice limfocitelor NK, capabile să lizeze hepatocitele autologe și alogene;
- s-au identificat limfocite T CD8, CD56 activate de către antigenii VHC;
- alelele HLA DRB10301 și DQB10201 sunt asociate cu infecția VHC persistentă, iar alelele DRB10701 și DQA0201 cu prognostic bun și

răspuns satisfăcător la tratament; alți autori relevă că HLA DRB101 se asociază cu însănătoșire spontană de infecția cu VHC, iar prezența HLA DRB1 0701 în lipsa DQB1 0501 este legată cu HCV persistentă și genotipul 1b;

- diverse boli cu mecanism patogenetic autoimun; prezența autoanticorpilor anti-GOR, ANA, AMA, anti-LKM, etc.

VHC are proprietăți înalte de mutație. Regiunea cea mai variabilă a fost depistată în proteina E2 și a fost denumită hypervariable region 1 (HVR-1). Rata înaltă a mutațiilor generează milioane de cvasispecii care, prin replicarea rapidă și posibilitatea eschivării de la răspunsul imun, fac posibilă persistența virală în gazdă.

FACTORI DE RISC

- Administrarea percutană a medicamentelor și a drogurilor cu utilaj medical nesteril
- Recipienți de sânge și organe
 - pacienți cu hemofilie
 - pacienți cu transplant de organe
 - pacienți cu hemodializă
- Pacienți cu multiple transfuzii de sânge în anamneză
- Tatuaje, pierceng și acupunctură
- Copiii născuți de mame infectate cu VHC
- Lucrători medicali expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat
- Contacte sexuale neprotejate

CĂI DE TRANSMITERE

Percutană. Cea mai importantă cale de transmitere a infecției HCV. Transfuziile de sânge și ale produselor din sânge, administrarea intravenoasă abuzivă a medicamentelor au fost cauzele principale ale infectării până în 1992, când a fost introdus testul de screening al sângelui pentru determinarea anticorpilor anti-HCV. Cu toate acestea, riscul infectării, chiar și minim inevitabil, crește la pacienții cu multiple transfuzii de sânge în anamneză. În lume aproximativ 25% dintre oamenii infectați cu HCV au în anamneză transfuzii de sânge.

Sexuală. Riscul transmiterii sexuale printre partenerii monogami este mic – maximum 5%. Totuși contactele sexuale multiple printre homosexuali, prostituate sporesc riscul de infecție cu HCV.

Perinatală (transmitere verticală). Riscul transmiterii verticale de la mamă la copil este mic – maximum 6%, dar acesta crește, dacă mama este HIV infectată. Alăptarea la sân nu este implicată în transmiterea HCV și virusul nu este detectat în laptele matern.

Sporadică (sau achiziționată în comunitate). În familie expunerea percutană inaparentă poate surveni prin folosirea în comun a lamelor de bărbierit, a periștelor de dinți etc.

EVOLUȚIE NATURALĂ

- Manifestările clinice după infecția acută apar la numai 20-30% din pacienți, de obicei, în săptămâna a 7-8-a după infectarea cu HCV.
- Infecția subclinică cronică cu persistența viremiei HCV este cea mai frecventă și apare la 70-80% dintre pacienți.
- 15-20% dintre pacienți cu hepatită cronică C dezvoltă ciroză hepatică:
 - dezvoltarea ei poate dura până la 27-30 ani;
 - o evoluție progresivă mai rapidă se observă la indivizii infectați cu HIV și HBV, la cei care consumă alcool, la bărbați și la cei ce se infectează la o vârstă mai înaintată;
 - comparativ cu alți pacienți infectați cu HCV, incidența cirozei la pacienții cu intoxicație alcoolică este crescută de 15 ori, iar la cei cu coinfecție HIV de 5 ori,
 - odată ce se dezvoltă ciroza, riscul apariției carcinomului hepatocelular este de aproximativ 1-4% pe an;
- Suprainfecția cu virusul hepatitei A a persoanelor cu HCV poate duce la dezvoltarea unei hepatite severe acute sau fulminante.

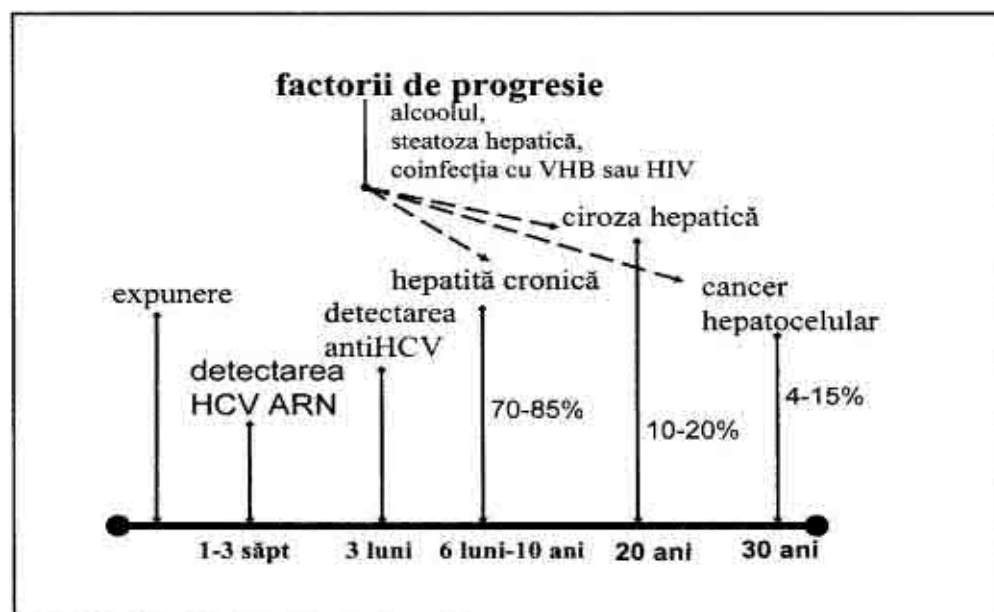


Fig. 2. Evoluția naturală a hepatitei virale C

MORFOLOGIE. Caracteristica morfologică în hepatita cronică virală C relevă: distrofie hidropică a hepatocitelor, distrofie grăsoasă a hepatocitelor, heterogenitatea hepatocitelor, corpusculi acidofili (Kaunsilmen), reacția limfohistiocitară evidentă, foliculi limfoizi (ai tracturilor portale și intralobulare), uneori cu

centri reactivi în lobulii hepatici, țesut conjunctiv activ cu șiraguri de limfocite și macrofage de-a lungul sinusoidelor, afectarea canaliculelor biliare, proliferarea și scleroza lor. În infectarea recentă, histologia este blândă, relevând de regulă hepatită lobulară, portală sau periportală cu activitate minimă. În timpul puseului de citoliză se apreciază leziuni mai severe, altfel acestea sunt decelate la o vechime de boală > 10 ani.

TABLOU CLINIC. Pacienții cu hepatită cronică HCV de cele mai multe ori nu prezintă acuze. Dacă simptomele apar, ele sunt puțin manifeste, nespecifice și intermitente: astenie fizică; disconfort sau greutate în hipocondrul drept; greață; scăderea poftei de mâncare; mialgii și artralгии.

Similar, examenul obiectiv e practic normal ori se determină o mărire ușoară a ficatului. Unii pacienți pot prezenta eritem palmar sau teleangiectazii.

Hepatita progresează spre forme clinice manifeste, spre ciroză hepatică și semnele clinice devin mai manifeste (vezi capitol „Hepatitele cronice”).

Este recunoscută capacitatea înaltă a VHC pentru dezvoltarea manifestărilor extrahepatice:

- *endocrine*: tiroidita Hasimoto, diabetul zaharat;
- *hematologice*: crioglobulinemia mixtă, trombocitopenia idiopatică, limfomul B celular, anemia aplastică, sindromul hipereozinofilic;
- *cutanate*: vasculita necrotizantă cutanată, porfirie cutanată tardivă, eritemul multiform, eritemul nodos, vitiligo, urticarie;
- *renale*: glomerulonefrita de diferite variante;
- *autoimune*: periarterita nodoasă, alveolita fibrozantă, vasculita pulmonară, cardiomiopatia hipertrofică și dilatativă, sindromul antifosfolipidic, hepatita autoimună, sindromul Behcet, dermatomiozita;
- *articulare și musculare*: sindromul miopatic, polineuropatia periferică, sindromul Barre, artrita, artralгии.

DIAGNOSTIC

Test imunoenzimatic. Anticorpilor anti-HCV sunt detectați serologic prin reacția imunoenzimatică ELISA, inclusiv ELISA-2 și ELISA-3. Testele de generația a 3-a sunt mai specifice, având o sensibilitate de 97%. Totuși aceste teste nu pot fi folosite pentru a deosebi infecția acută de cea cronică.

Testul recombinant imunoblot (RIBA-2) este utilizat pentru confirmarea infecției HCV.

Reacție de polimerizare în lanț. Testele HCV ARN sunt folosite pentru confirmarea viremiei, aprecierea răspunsului la tratament, examinarea pacienților cu rezultate fals negative, suspecte la testarea Ac. Testele PCR HCV ARN sunt foarte sensibile și specifice – 90%.

Teste cantitative. La moment sunt puse la dispoziție 3 teste comerciale pentru determinarea gradului de viremie:

- testul bADN (Quantiplex HCV ARN, versiunea 2,0);
- PCR revers-transcripția (Cobas Amplicor HCV monitor, versiunea 2,0);
- PCR revers-transcripția (HCV SuperQuant).

Genotipul viral este esențial în tratamentul pacienților cu infecție HCV. Determinarea genotipului ne permite a face prognosticuri asupra tratamentului. În prezent, o importanță clinic relevantă o au genotipurile 1, 2, 3. Pacienții cu genotipul 2 și 3 sunt de 2-3 ori mai receptivi la tratament decât cei cu genotipul 1b. Pentru determinarea tratamentului combinat, doza recomandată și durata tratamentului depind de genotip.

Indici biochimici ai infecției virale HCV. În hepatita cronică C crește nivelul ALT și AST de la 0 până la 20 ori (dar, de obicei, mai puțin de 5 ori) de la normă. Nivelul ALT este, de regulă, mai mare ca cel al AST, dar aceste valori pot fi inversate la pacienții cu ciroză. Deoarece nivelul ALT poate fi normal sau fluctuant, un singur nivel normal nu exclude infecția activă, progresarea maladiei sau chiar ciroza. În același timp, normalizarea ALT în cursul tratamentului nu este un indice de vindecare. Enzimele lactatdehidrogenaza și creatinkinaza sunt, de regulă, în limitele normei.

Fosfataza alcalină și gama-glutamil-transpeptidaza sunt, de obicei, normale sau puțin crescute. Nivelul albuminei și al protrombinei sunt normale. Fe seric și feritina pot fi ușor crescute.

Ultrasonografia organelor cavității abdominale este importantă pentru determinarea dimensiunilor ficatului și ale splinei, a ecostructurii acestora, a dimensiunilor venei porte și venei lienalis.

Biopsia ficatului înaintea inițierii tratamentului nu este considerată obligatorie, totuși, ea este importantă pentru determinarea activității infecției HCV.

Evaluarea histologică a biopstatelor hepatice rămâne unica metodă veridică de prognostic al progresării maladiei. Se iau în considerare 2 criterii cardinale de afectare a ficatului: inflamația și fibroza (vezi cap. „Hepatitele cronice”).

Tabloul histologic: distrofie hidropică a hepatocitelor; distrofie grăsoasă a hepatocitelor; heterogenitatea hepatocitelor; corpusculi acidofili (Kaunsilmen); reacție limfohistiocitară evidentă; foliculi limfoizi (ai tracturilor portale și intra-lobulari), uneori cu centre rare de reactivare în lobulii hepatici; țesut conjunctiv activ cu șiraguri de limfocite și macrofage de-a lungul sinusoidelor; afectarea canaliculilor biliari, proliferarea și scleroza lor.

Scintigrafia ficatului furnizează date cu valoare morfofuncțională.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL se va face cu:

- Hepatitele cronice B și D
- Hepatita autoimună
- Hepatita alcoolică
- Steatohepatita nonalcoolică
- Colangita sclerozantă
- Boala Wilson
- Hepatita medicamentoasă
- Deficitul de α -1 antitripsină

TRATAMENT. Scopul tratamentului constă în eradicarea ARN HCV. În funcție de stadiul evolutiv al bolii, distingem două tipuri de terapie.

Terapia de eradicare:

- este aplicată în stadiul precoce de boală ușoară/moderată;
- împiedică evoluția progresivă a bolii hepatice;
- scade severitatea inflamației și a necrozei hepatice;
- diminuează rata progresiunii fibrozei și evoluția spre ciroză;
- abolește infectivitatea și restabilește calitatea vieții.

Terapia supresivă:

- este aplicată în stadiul precirotic/cirotic;
- încetinește progresarea bolii;
- previne sau întârzie apariția complicațiilor și dezvoltarea carcinomului hepatocelular;
- ameliorează rata de supraviețuire a pacienților.

Predictorii răspunsului eficient la tratamentul antiviral în hepatita cronică virală C sunt:

- genotipul viral (răspuns virusologic înalt în genotipul 2, 3 – circa 76-82%, iar în genotipul 1- circa 42-46%);
- vârsta tânără;
- masa corporală adecvată vârstei;
- absența bridging-fibrozei sau cirozei;
- lipsa alcoolismului și fumatului.

Indicații către tratamentul antiviral în hepatita cronică virală C:

- vârsta > 18 ani;
- biopsia hepatică indică prezența hepatitei cronice, cu fibroza Metavir >2 sau Ishak >3;
- afecțiune hepatică compensată (bilirubina < 1.5 g/dl, albumina > 3.4 g/dl, trombocitele > 75 10, lipsa encefalopatiei și ascitei);
- indici hematologici și biochimici acceptabili (Hb > 12 g/dl, neutrofilele > 1.5 c/mm, creatinina < 1.5 mg/dl);
- anamnezic de depresie controlabilă;
- ARN HCV pozitiv.

Individualizarea terapiei antivirale în hepatita cronică virală C se efectuează în cazurile:

- ALT persistent normal;
- nonresponderii sau în cazul relaps-ului la pacienții cu HCV tratați anterior cu antivirale;
- consumatorilor de droguri sau alcool, dar care doresc să participe în programele de dezalcoolizare;
- când PBH evidențiază fibroză portală cu scorul Metavir ≥ 2 , Ishak ≥ 3 ;
- coinfecției cu HIV;
- vârstei sub 18 ani;
- afecțiunilor cronice renale (cu sau fără hemodializă);
- cirozei decompensate;
- recipientilor de transplant hepatic.

Pentru pacienții care consumă alcool și pentru narcomani este obligatorie abținerea strictă de cel puțin 6 luni până la inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia, însă, dacă continuă consumul de alcool și de droguri, aceștia trebuie tratați în colaborare cu specialiștii corespunzători.

Nivelul viremiei influențează răspunsul la tratamentul antiviral:

- nivel mic < 600.000 UI/ml sau până la 2 milioane copii/ml;
- nivel mare > 600.000UI/ml sau mai mult de 2 milioane copii/ml.

Pacienții cu hepatită cronică C cu transaminaze normale. Nivelul seric al ALT nu corelează cu severitatea maladiei ori prognosticul bolii. Cu toate că se consideră că tratamentul antiviral se indică pacienților cu ALT crescută, decizia tratamentului e nevoie de a fi individualizată la pacienți cu ALT normală. Biopsia hepatică este unica metodă de determinare a gradului și a stadiului lezional hepatic la acești pacienți. Drept indicații pentru tratamentul antiviral al acestor pacienți ar fi prezența unei activități necroinflamatorii sau fibroze semnificative (scor $F \geq 2$ Knodell). E necesar a lua în considerare și asemenea factori ca: genotipul virusului (1a), vârsta (<65 ani), motivația pacientului și maladiile comorbide.

Contraindicații către terapia antivirală la pacienții cu HCV:

- depresie severă necontrolabilă medicamentos;
- recipienții de transplant renal, cardiac, pulmonar;
- hepatita autoimună sau alte boli autoimune;
- hipertiroidia netratată;
- afecțiuni severe concurente, așa ca hipertensiunea, patologia cardiacă, maladii severe ale arterei coronare, diabet necontrolabil, maladii obstructive pulmonare;
- vârsta sub 3 ani;
- hipersensibilitate la antivirale;
- sarcină.

În prezent regimul optim de tratament este cel combinat: *peginterferon alfa și ribavirină* (tab.1).

Tabelul 1

TERAPIA ANTIVIRALĂ ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Medicament	Doză
<i>Peginterferon alfa-2a</i>	180 μg/săpt. subcutan
<i>Peginterferon alfa-2b</i>	1,5 μg/kg/săpt. subcutan
<i>Ribavirină</i>	10.6 mg/kg zi per os în 2 prize- pentru genotipurile 2 și 3 13-15 mg/kg zi per os în 2 prize dacă masa corpului < 65 kg în genotipul I, 1000 mg/zi la masa corpului 65-85 kg 1200 mg/zi, cu masa corpului >85 kg

Durata terapiei combinate cu PegINF asociat cu ribavirină este 24 săptămâni pentru genotipurile 2,3 și 48 săptămâni pentru genotipurile 1,4,5,6. Dacă nu a fost

atins răspunsul virusologic precoce (reducerea cu 2 log zecimale - de 100 de ori, sau negativarea ARN HCV la a 12-a săptămână de tratament), atunci tratamentul se stopează sau se modifică.

Contraindicațiile pentru tratamentul cu IFN și efectele adverse sunt descrise în capitolul „Hepatitele cronice”.

Contraindicațiile pentru tratamentul cu ribavirină:

- anemie severă;
- insuficiență renală în stadiul final;
- boli cerebrovasculare severe;
- boli cardiovasculare severe;
- sarcină,
- absența de metode de contracepție eficiente.

Efecte secundare ale ribavirinei:

- anemie hemolitică;
- astenie fizică și iritabilitate;
- prurit;
- erupții cutanate;
- rinită, sinusită, tuse.

Pentru controlul efectelor adverse ale terapiei antivirale se recomandă:

- monitorizarea strictă a tratamentului (tab. 2).

Tabelul 2

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL
ÎN HEPATITA CRONICĂ C**

	Până la inițierea terapiei	În timpul terapiei antivirale	După terapie
Hemograma	Obligatori	La săpt. a 1,2 și a 4-a și apoi la fiecare 4 săpt.	La fiecare 2 luni timp de 6 luni
ALT, AST	Obligatori	La săpt. a 1,2 și a 4-a și apoi la fiecare 4-8 săpt.	La fiecare 1-3 luni timp de 1 an, apoi - o dată la 6 luni
Fer seric	Obligatori	La 6 luni de tratament	Obligatori
ARN HCV (PCR),	Obligatori, ARN HCV cantitativ	La a 12-a săptm. de tratament pentru genotipul 1, tratamentul se întrerupe sau se modifică, dacă nivelul HCV ARN nu s-a micșorat cu cel puțin 2 log ₁₀	ARN HCV se testează la 6 luni după sistarea tratamentului
Genotipul VHC	Se recomandă	Nu se testează	Nu se testează
Biopsia hepatică	Obligatori, cu excepția genotip. 2	Nu se recomandă	Nu se recomandă
Anticorpil autoimuni: antitiroidieni și hepatita autoimună	Obligatori	La fiecare 3 -6 luni	După indicații

- micșorarea dozei de ribavirină (cu 200 mg la un timp), dacă apare o anemie semnificativă (hemoglobina mai mică de 100 g/l sau hematocritul <30%) și sistarea ribavirinei, dacă se dezvoltă anemie severă (hemoglobina <85 g/l);
- reducerea dozei de peginterferon, dacă apar efecte secundare intolerabile, așa ca depresii sau iritabilitate, scăderea marcată a leucocitelor (numărul absolut al neutrofilelor < 500 celule/mm³) sau a trombocitelor <30,000 celule/mm³; în cazul utilizării peginterferonului alfa-2a doza poate fi redusă de la 180 la 135 și apoi la 90 μg pe săptăm.; în cazul peginterferonului alfa-2b, doza poate fi redusă de la 1,5 la 1,0 și apoi la 0,5 μg/kg pe săptămână;
- controlul strict al concepției copiilor în timpul tratamentului și timp de 6 luni de la sistarea tratamentului;

În cazul eficacității incomplete a tratamentului antiviral specific, costul înalt al preparatelor antivirale, prezența contraindicațiilor pentru tratamentul etiologic și apariția unor complicații după tratamentul antiviral se indică *hepatoprotectoare* (vezi capitolul „Hepatitele cronice”).

PROGNOSTIC. O consecință serioasă a hepatitei cronice C este fibroza hepatică, care progresează în ciroză hepatică și cancer hepatocelular. Rol negativ în progresiunea HCV posedă abuzul de alcool, prezența stărilor imunodeficitare, asocierea hepatitei B, administrarea medicamentelor hepatotoxice. Astfel, înlăturarea factorilor de progresiune a hepatitei cronice C va ameliora prongosticul acestei maladii.

PROFILAXIA primară constă în evitarea factorilor de risc pentru VHC prin:

- screening-ul și testarea sângelui și a produselor de sânge;
- utilizarea intravenoasă a medicamentelor și a drogurilor cu utilaj medical steril;
- evitarea tatuajelor și a piercengului.
- evitarea contactelor sexuale neprotejate cu parteneri multipli;
- informarea lucrătorilor medicali cu privire la contracararea infecției cu HCV (folosirea mănușilor sterile, dezinfectarea utilajului medical etc.).

Profilaxia secundară include măsuri pentru încetinirea progresării maladii (evitarea folosirii alcoolului; evitarea administrării medicamentelor hepatotoxice, vaccinarea contra hepatitelor A și B etc.) și reducerea riscului transmiterii bolii altor persoane (măsuri igienice, educație medico-sanitară).

Bibliografie

1. Alberti A., Benvegnu L., *Management of Hepatitis C*. J Hepatol. 2003; 38:104-118.
2. Bacon, B.R. *Treatment of patients with Hepatitis C and normal serum amino-transferase levels*. Hepatology, 2002; 36, supl.1: 179-184.
3. Chen S, Morgan T., *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. Int J Med Sci 2006; 3:47-52.
4. Chevaliez S, Pawlotsky JM., *Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease*. Int J Med Sci 2006;3: 35-40
5. Dhumeaux, D., Marcellin, P., Lerebours, E., *Treatment of Hepatitis C*. The 2002 French Consensus. Gut 2003, 52: 1784-87.
6. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al., *Peginterferon-a2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C*. Ann Internal Med. 2004; 140:346-355.
7. Manns, M P, Wedemeyer, H, Cornberg, M., *Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications*. Gut 2006, 55: 1350-1359.
8. NIH Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. Hepatology 2002;36;S3-S20.
9. Russo MW, Fried MW., *Guidelines for stopping therapy in chronic hepatitis C*. Curr Gastroenterol Rep 2004, 6(1):17-21.
10. Sherman, M, Yoshida, E M, Deschenes, M, Krajden, M, Bain, V G, Peltekian, K, Anderson, F, Kaita, K, The Canadian Pegasys Study Group. *Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy*. Gut 2006, 55: 1631-1638.
11. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB., *Diagnosis, management and treatment of hepatitis C*. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), 2004.
12. Wong, T., Lee, S. S., *Hepatitis C: a review for primary care physicians*. Can Med Assoc J 174:2006, 649-659.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ D

Hepatita cronică D este o boală inflamatorie a ficatului, cauzată de virusul hepatitei D, în legătură cu infecția HBV, care durează șase luni sau mai mult, cu potențial evolutiv spre ciroză sau asociată cu ciroză (Los Angeles, 1994).

Virusul D a fost descoperit în 1997 de Mario Rizzetto. Are o formă sferică cu diametrul 31-39 nm, care constă din nucleocapsidă, ce prezintă o moleculă de ARN monocatenar circular (circa 1700 nucleotide) și antigenul Delta (*fig. 1*), care există în 2 forme: p24 (HDAg-Small) și p27 (HDAg-Long), iar în exterior este învelită de o lipoproteină, care constă din proteine de înveliș mari, medii și mici, codate de genomul virusului hepatitei B (L, M, și S-proteinele). HDAg-p24 stimulează replicarea ARN-ului viral, iar HDAg-p27 o stopează, corespunzător proteinele se numesc „genomică” și „antigenomică”. Astfel antigenul scurt predomină în faza acută a infecției cu VHD, iar cel lung în faza cronică sau de mare contagiozitate, când se produc multiple particule de VHD.

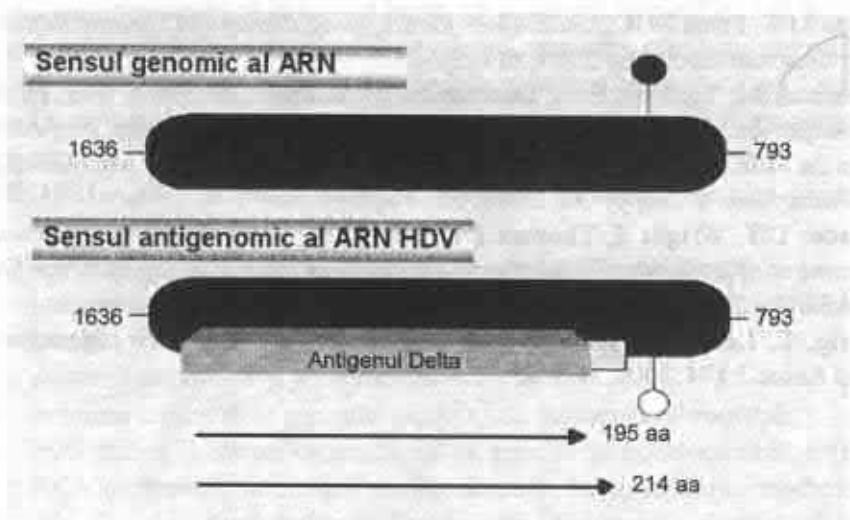


Fig. 1. Structura genomică a virusului D

Virusul VHD nu se poate replica singur și este total dependent de prezența virusului B pentru a-și asigura multiplicarea. Tropicismul hepatic este condiționat de învelișul HBsAg.

Sunt cunoscute 3 genotipuri de VHD. Genotipul 1 este divizat în subtipurile 1a și 1b. Hepatita cronică D, provocată de subtipul 1a, are evoluție mai ușoară, decât cea provocată de 1b, care se întâlnește mai frecvent la narcomani, cu o evoluție mai gravă.

Virusul Delta are o răspândire geografică generală. Se estimează că 5% dintre purtătorii de HBsAg sunt infectați cu VHD, ceea ce constituie aproximativ 15 mln. de oameni.

Se identifică următoarele zone de endemie:

- *zona de endemie redusă* (2-10%): Japonia, Europa de Vest, SUA, Taiwan, Hong-Kong, Australia.
- *zona de endemie medie* (10-19%): India, Asia Mijlocie, Turcia, Egipt, Spania;
- *zona de endemie înaltă* (> 20%): țările bazinului M. Mediterane, Europa de Est (posibil Republica Moldova), insulele Oceanului Pacific, America de Sud (zona fluviului Amazon), Africa.

Aceste date sunt aproximative, deoarece în ultimii 10 ani se observă o tendință de scădere a frecvenței infecției Delta, ca urmare a modificării epidemiologiei infecției HBV și depind de calea transmiterii, de măsurile de prevenire, de vaccinare pentru VHB ș.a.

PATOGENIE. În patogeniza leziunilor hepatice la bolnavii cu infecție VHD sunt implicate 2 mecanisme :

- direct - prin mecanism citopatic;
- indirect - mediat imunologic.

Mecanismul citopatic. Leziunile hepatice VHD nu diferă semnificativ între bolnavii cu și fără deficit imunologic. În culturi de celule s-a demonstrat potențialul lezional direct al AgHD mic care provoacă moartea hepatocitelor printr-un activator metalotionin. *Efectul citopatic apare numai la concentrații foarte ridicate ale AgHD.* S-a constatat blocajul diviziunii celulare datorită complementarității dintre ADN-ul celular și ARN-ul VHD pentru ARN-polimeraza II. Complementaritatea dintre ARN VHD antigenomic și ARN 7SL celular favorizează generarea unui hibrid peptidic implicat în localizarea proteinelor membranare care alterează funcționalitatea celulară. Leziunile hepatice provocate de VHD sunt asemănătoare celor din steatoza microveziculară sau degenerescența spu-moasă a hepatocitelor observată la copii intoxicați cu salicilat și sindrom Reye sau pacienții cu fosfolipidoză medicamentoasă sau în steatoza acută de sarcină. Se presupune că depunerea grăsimilor și a fosfolipidelor în hepatocite este determinată de citotoxicitatea directă a VHD.

Mecanismul mediat imunologic. Între prezența și extensia inflamației la tractul portal și procentul hepatocitelor AgHD pozitive există o strânsă legătură. Totodată cantitatea de AgHD hepatic se corelează cu intensitatea inflamației lobulare. Apariția reacțiilor autoimune aberante (anticorpi antimicrosomiali, anti-LKM1, anticelule ale stratului bazal și anticelule ale epiteliului timic) în infecția VHD, spre deosebire de infecția VHB, sunt argumente în favoarea implicării răspunsului imun în patogenia hepatitei cronice VHD.

FACTORII DE RISC ȘI CĂILE DE TRANSMITERE nu diferă de hepatita cronică B.

EVOLUȚIE NATURALĂ. Există 2 tipuri de infectare cu HDV.

Coinfecție. Un individ sănătos este expus simultan la infecția VHB și VHD. La acești pacienți se dezvoltă hepatita mixtă VHB+VHD, cu apariția markerilor serologici caracteristici pentru ambele infecții acute.

Variantele de rezolvare a coinfecției VHB+VHD:

- însănătoșire completă cu eliminarea virusurilor;
- hepatită fulminantă cu comă hepatică la a 4-5-a zi de icter și sfârșit letal;
- dezvoltarea hepatitei cronice.

Suprainfecția se produce când un individ purtător de AgHBs se suprainfectează cu VHD, determinând apariția unei hepatite acute D pe fond de VHB. Dacă suprainfecția survine la bolnavii cu hepatită cronică B cunoscută, momentul suprainfecției poate fi interpretat ca o recădere a hepatitei cronice B. Evoluția infecției D este determinată de durata persistenței VHB, deoarece în infecția VHB cronică, inclusiv la purtătorii AgHBs cu hepatită cronică B, în celulele hepatice permanent se elaborează cantități mari de AgHBs, iar virusul D are condiții favorabile pentru replicare.

Evoluția suprainfecției:

- dezvoltarea hepatitei cronice D (70-80%);
- hepatita acută fulminantă se depistează relativ rar (dar totuși, este de 10 ori mai frecventă comparativ cu alte hepatite virale); rata mortalității este de 80%;
- o particularitate a hepatitei cronice D este proprietatea ei cirogenetică: la aproximativ 60-70% dintre pacienți cu hepatită cronică D după 5-10 ani se dezvoltă ciroza, iar la 15% - mai precoce, în timp de 2-5 ani;
- după dezvoltarea cirozei, riscul apariției carcinomului hepatocelular este același ca și al pacienților cu hepatită B;
- în coinfecția triplă VHB-VHD-VHC virusul D are rol dominant, inhibând celelalte două virusuri.

TABLOU CLINIC. La pacienții cu suprainfecție VHD tabloul clinic este mai manifest decât în cazul unei hepatite cronice B monoinfecție. Însă semnele clinice ale hepatitei cronice D sunt nespecifice și nu permit diferențierea certă a bolii cu hepatita cronică B. Manifestările infecției cronice VHD variază de la purtător asimptomatic până la hepatită fulminantă și progresare rapidă spre ciroză.

DIAGNOSTIC

Determinarea markerilor serologici ai infecției HDV (tab. 1)

Tabelul 1

DIAGNOSTICUL VIRUSOLOGIC ÎN INFECȚIA CU VHD

Markeri virali	Hepatită acută prin coinfecție	Hepatită acută prin suprainfecție	Hepatită cronică VHD
Ag HBs	+	+	+
Anti-HBcIgM	+	-	-
AgHD (ser)	+ rapid, tranzitor frecvent negativ	+rapid, tranzitor frecvent negativ	-
ARN-VHD	+ rapid, tranzitor, dar mai mult timp decât AgHD	+rapid, persistent	+
Anti-VHD tot	+ tardiv, titre mici	+ titre în creștere rapidă	+, titre mari
AntiVHD IgM	+ tranzitor poate fi singurul marker	+ titre în creștere rapidă	+, titre mari, variabile
AgHD (ficat)	neindicat	+	+(obișnuit) negativ în faze tardive

Anti-HDV. În infecția cronică există, de obicei, titre mari ale acestui anticorp. Inițial, acesta este IgM, iar ulterior pe măsura cronicizării bolii, este reprezentat de IgG. Persistența IgM, alături de IgG, este sugestivă pentru tendința cronicizării infecției VHD.

AgHD – marker al replicației active, este prezent mai ales în faza acută a infecției, mai rar poate fi depistat în sânge în infecția cronică.

Concomitent pot fi prezenți în sânge AgHBs, AgHBe și AntiHBc.

Teste pentru determinarea nivelului viremiei (HDV-ARN):

- prin hibridizare (limita de detecție 10^4 - 10^6 genomi/ml);
- RT-PCR (limita de detecție 10 genomi/ml).

Indicii biochimici ai infecției VHD:

- nivelul ALT și AST crește de la 0 până la 20 ori (dar, de obicei <5 ori);
- nivelul bilirubinei poate fi crescut;
- fosfataza alcalină poate fi în limite normale sau crescută <3 ori;
- GGTP în limite normale, dacă-i sporită ar putea indica ciroză;
- nivelul albuminei în limite normale sau ușor scăzut;
- timpul protrombinei în limite normale sau prelungit;
- proba cu timol crescută.

USG organelor cavității abdominale este importantă pentru determinarea dimensiunilor ficatului și ale splinei, a ecostructurii acestora, a venei porte și a venei lienalis.

Biopsia ficatului este folosită pentru confirmarea diagnosticului de hepatită cronică D, pentru identificarea maladiilor intercurrente ce afectează ficatul. Evaluarea histologică a biopstatelor rămâne unica metodă veridică de prognostic al progresării maladiei. Se iau în considerare 2 criterii cardinale de afectare a ficatului: inflamația și fibroza.

Tabloul histologic. Boala are aspect progresiv pe biopsie hepatică, fiind prezente semne de necroză și de inflamație severe. Se descriu 2 aspecte particulare: încărcarea grasă a hepatocitelor, cu aspect de steatoză microveziculară sau de fosfolipidoză și degenerescența granulară eozinofilică a hepatocitelor.

Scintigrafia ficatului sau schenograma ficatului furnizează date cu valoare morfofuncțională.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL se va face cu:

- Hepatitele cronice B și C
- Hepatita autoimună
- Hepatita alcoolică
- Steatohepatita nonalcoolică
- Colangita sclerozantă
- Boala Wilson
- Hepatita medicamentoasă
- Deficitul de α -1- antitripsină

TRATAMENT. Scopul – eradicarea celor două virusuri.

Obiectivele tratamentului:

- supresia replicării VHD, manifestată prin eliminarea ARN-VHD din ser și AgHD din ficat;
- eradicarea infecției cu VHB, cu seroconversia AgHBs în AntiHBs;
- normalizarea nivelului ALT în ser;
- reducerea leziunilor necroinflamatorii în ficat;
- prevenirea dezvoltării carcinomului hepatocelular.

În prezent, pentru tratamentul hepatitei cronice D, se administrează *interferon alfa* în doză de 10MU de 3 ori/săpt. sau 5 MU/zi. Tratamentul indicat mai puțin de 12 luni sau în doze mai mici nu dă rezultate.

Tratamentul prelungit poate ameliora chiar tabloul histologic sever, favorizând reducerea fibrozei. Unii autori consideră că tratamentul cu IFN poate fi prelungit timp îndelungat – 5-10 ani.

Pentru tratamentul hepatitei cronice D în prezent se mai utilizează și *peginterferonul* (regimul de dozare și administrare – vezi în capitolul „Hepatita cronică C”).

Alte terapii cu aciclovir, ribavirină, lamivudină, analogii sintetici ai timozinei s-au dovedit a fi ineficace.

Indicațiile, contraindicațiile și efectele adverse ale tratamentului cu IFN sunt descrise în capitolul „Hepatita cronică”.

Monitorizarea tratamentului – similar ca la hepatita cronică virală B.

PROFILAXIE (vezi „Hepatita cronică virală B”)

Bibliografie

1. Casey I.L., Niro G.A., Engle R.E. et al., *Hepatitis B virus (HBV) / hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin*. The role of HDV genotype III and HBV genotype F. I. Infect Dis. 1996 ;174: 920.
2. Dingle K. et al., *Inhibition of hepatitis Delta virus genome replication*. Journal of Virology 1998, 72(6): 4783-4788.
3. Farci P., Roskams T, Chessa L et al., *Long- term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D : regression of advanced hepatic fibrosis*. Gastroenterology 2004. Jun, 126(7): 1740-9.
4. Fattovich G, Giustina G, Christensen E. et al., *Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B*. The European Concerted Action on viral Hepatitis (Eurohep), Gut 2000; 46:420.
5. Grigorescu M. Hepatita cronică D., *Tratat de Hepatologie*. Editura medicală națională. București, 2004 :p.458-468.
6. Hu-O, Tch Ja et al., *Changing seroepidemiology of hepatitis B,C, and D virus infection in high risc population*. Journal of Medical virology. January 2004, vol 27, p. 41-45.
7. Mathurin P, Thibault V et al., *Replication status and histological features of patients with triple (B,C,D) and dual (B,C) hepatic infections*. J. Viral Hepat. 2000; 7: 15-22.
8. Modahl L. E., Lai M. M., *Hepatitis delta virus : the molecular basis of laboratory diagnosis*. Critkev Clin lab. Sci 2000 Feb; 37(1) : 45-92.
9. Андриуда К. А., Вязов С. О., Блохина Н. П., *Вирусный гепатит дельта*. Кишинев, 1993: 137.

HEPATITA AUTOIMUNĂ

Hepatita autoimună (HAI) este o patologie hepatică cronică inflamatorie, progresivă, de etiologie necunoscută, caracterizată prin prezența necrozelor periportale și manifestată prin semne clinice hepatice și extrahepatice, hipergamaglobulinemie, anticorpi specifici, cu un răspuns favorabil la terapia imunosupresivă.

Incidența bolii în Europa și America de Nord este de la 50 până la 200 cazuri la 1 mln. de locuitori. Prevalența maladiei este de 17 cazuri la 100 000 persoane, înregistrându-se mai frecvent în grupurile etnice nord-europene și caucaziene cu genotipul HLA-DR3 și HLA-DR4. HAI constituie 20% din numărul total al hepatitelor cronice. Se determină preponderent la persoanele de gen feminin (70 - 80%), raportul femeii/bărbați fiind de 4/1 - 10/1. Boala poate afecta persoanele de orice vârstă, incidența maximă este situată între 10 - 30 ani și între 45 - 70 ani.

ETIOPATOGENIE. Etiologia HAI nu este soluționată. Se presupune ca factori declanșatori virusurile sau alți agenți ai mediului: bacterii, toxine, medicamente (interferon, alpha-metildopa, oxiphenisatină, nitrofurantoin etc.).

Pentru HAI este caracteristică o predispoziție ereditară. S-a demonstrat:

- *prezența elementului de risc situat pe cromozomul 6: A1, B8, B14, DR3, DR4 și R1, ce realizează un mecanism neoantigenic;*
- *un defect antigenic specific, care implică sensibilizarea limfocitelor la: receptorul asialoglicoproteinic (ASGPR), citocrom monooxigenaza P450 11 D6, UDGTA-aza, ceea ce induce apariția de autoanticorpi.*

Reacțiile imune celulare. În faza inițială, ca răspuns la pătrunderea virusului sau a altui agent declanșator în organism, se observă creșterea sintezei unui șir de citokine și gama-interferonului, care intensifică expresia HLA clasa I și induce expresia HLA a clasei a II-a pe hepatocite. Hepatocitele, la rândul lor, capătă proprietatea de a funcționa ca celule antigen prezentatoare.

Distrugearea hepatocitului poate deriva din: 1) acțiunea directă a limfocitelor citotoxice care reacționează cu autoantigenul sau antigenii din contextul antigenilor clasei I HLA; 2) citochinele produse de T-helperi, limfocitele T de hipersensibilitate întârziată și macrofage recrutate; 3) producerea de autoanticorpi de către limfocitele B, care se transformă în plasmocite cu activarea sau angajarea limfocitelor killer.

Patogenia autoimună este confirmată de:

- prezența leziunilor histopatologice hepatice, ce include limfocitele T citotoxice și celulele plasmaticice;
- circulația autoanticorpilor serici (antinucleari, antimusculatură netedă, microsomiali antifosfolipidici, antiantigen solubil hepatic etc.);
- asocierea hipergamaglobulinemiei și a factorului reumatoid;

- asocierea cu alte patologii autoimune;
- răspunsul la tratamentul corticosteroid și/sau imunosupresiv.

CLASIFICARE. HAI se clasifică în trei tipuri esențiale, conform prezenței anticorpilor autoimuni și a markerilor hepatitelor virale (tab. 1).

Tabelul 1

CLASIFICAREA HEPATITEI AUTOIMUNE ÎN FUNCȚIE DE AUTOANTICORPII CIRCULANȚI ȘI INFECȚIA HCV

Tipul HAI	ANA	ASMA	LKM I	SLA LP	ASGPR	AMA	ANCA	anti-GOR	HCV
I a	++	(+)	-	-	(+)+	-	(+)	(+)	-
I b	(+)	++	-	-	(+)+	-	(+)	(+)	-
II a	-	-	++	-	(+)+	-	-	-	-
II b	-	-	++	-	(+)+	-	-	+	+
III	(+)	(+)+	-	++	(+)+	(+)	-	-	-

Hepatita autoimună tip I este cel mai frecvent tip de HAI, depistându-se în 70 - 80% cazuri și se caracterizează prin prezența anticorpilor antinucleari (ANA) (40 - 70%) și/sau a anticorpilor antifibră musculară netedă (ASMA) (70 - 100%), iar uneori și ASGPR (antireceptor asialoglicoproteină hepatică) (70 - 80%). Ocazional pot fi detectați și anticorpii antimitocondriali (AMA) și anticorpii anticitoplasmă neutrofilică (ANCA). Se atestă mai frecvent la persoanele cu HLA DR3 și DR4, preponderent la persoanele de sex feminin, la bolnavii de o vârstă mai înaintată. Debutul este de obicei acut, deseori – fulminant, la 40 % dintre pacienții care prezintă forma severă de boală tip I. La biopsia hepatică se determină o incidență crescută a histologiei de hepatită cronică agresivă. Tipul I de HAI este receptiv la terapia imunosupresivă.

Hepatita autoimună tip II este mai rar depistată (5 - 10% HAI), prevalând la persoanele tinere (copii) și deseori se asociază cu manifestări extrahepatice. Criteriul de diagnostic al acestui tip este prezența anticorpilor microsomali antificat, -rinichi (LKM I), frecvent se detectează și anticorpi ASGR și anticitozoli hepatici (LC). Boala poate avea un debut acut, ca în cazul hepatitei virale acute. HAI tip II evoluează mai rapid și mai frecvent în ciroză hepatică (80% cazuri), prognosticul fiind nefavorabil. Răspunsul la tratamentul imunosupresiv este mai puțin eficient comparativ cu HAI tip I. Conform prezenței sau lipsei anti-HCV și anti-GOR, HAI tip II se subdivizează în: **tip I a** – anti-HCV negativi, anti-GOR negativi; **tip II b** – anti-HCV pozitivi, anti-GOR pozitivi (bărbați mai în vârstă, titrul LKM I mai scăzut, răspuns mai slab la tratament).

Hepatita autoimună tip III se caracterizează prin prezența anticorpilor *anti-antigen solubil hepatic* (SLA) și *antiantigen specific ficat, -pancreas* (LP), determinându-se la 25 % pacienți. Deseori se atestă și anticorpi antiASMA, ANA și ASGPR în diferite titre. Persoanele de sex feminin sunt afectate de 5 ori mai frecvent decât cele de sex masculin. Se determină hipergamaglobulinemie, transaminaze crescute. La 11% dintre pacienți se atestă anticorpi HCV. În tabloul histologic se depistează hepatita cronică agresivă.

TABLOU CLINIC. Debutul clinic este nespecific, variabil, deseori insidios, cu simptome de fatigabilitate, inapetență, dureri nepronunțate în hipocondrul drept, artralгии, mialгии asociate frecvent cu febră. La 1/3 bolnavi debutul poate fi acut, ca și în cazul unei hepatite virale acute, caracterizându-se prin apariția icterului, grețurilor, asteniei generale. **Cele mai frecvente simptome** sunt: fatigabilitate, disconfort sau dureri în abdomen, icterul sclerelor și al tegumentelor, prurit cutanat nemanifest, dureri articulare, edemul articulațiilor, mialгии, amenoree, diaree, hirsutism, manifestări cutanate, febră, dureri în cutia toracică (pleurită), pierdere în greutate.

Manifestările extrahepatice sunt frecvent depistate și variate, fiind foarte importante, deoarece pot domina tabloul clinic și pot masca semnele suferinței hepatice. Artralgiile se determină până la 36–39%, cu localizare atât în articulațiile mari, cât și în cele mici, având caracter tranzitoriu, cu detectarea, în unele cazuri, a factorului reumatoid. Sunt frecvent prezente manifestările cutanate, caracterizate prin erupții maculare sau maculopapulare, purpură vasculară cu sindrom Raynaud, porfirie cutanată tardivă, ulcere de gambă. În șirul manifestărilor extrahepatice se enumeră și miopatii inflamatorii, sindromul Sjögren, fibroza interstițială pulmonară etc.

DIAGNOSTIC

Examenul clinic relevă hepatomegalie, splenomegalie, eritem palmar, teleangiectazii, amenoree, ginecomastie etc. (vezi cap. „Hepatita cronică”). În 10–40% cazuri se relevă dureri la palpare în hipocondrul drept. La stadiul de ciroză hepatică simptomele hipertensiunii portale și encefalopatiei hepatice sunt asociate.

Diagnosticul de laborator

- Transaminazele serice – majorate de 5–10 ori comparativ cu indicii normali
- Hiperbilirubinemie de la ușoară la moderată
- Fosfataza alcalină și gamaglutamiltransferaza ușor sau moderat crescute
- Hipoalbuminemie și scăderea indexului protrombinic
- Leucopenie, trombocitopenie
- Anemie
- Creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor
- Eozinofilie (nu este caracteristică, dar se relevă în 9–48% cazuri)
- Hipergamaglobulinemie (preponderent fracția Ig G)
- Autoanticorpi specifici și nespecifici de organ
- Dereglări ale sistemului imun celular
- Markerii virali negativi

Examenul ultrasonografic reflectă un tablou nespecific de afectare cronică difuză a ficatului.

Tabloul histologic al HAI poate varia de la modificări minime până la de-reglarea completă a arhitectonicii cu necroze difuze și inflamație. De obicei, aspectul histologic este mai agresiv decât în cel din hepatitele virale. Se determină dilatarea tracturilor portale cu acumularea în ele a infiltratelor din limfocite, macrofage, celule plasmatică. O caracteristică importantă este atestarea în bioplate preponderent a celulelor plasmatică. „Piecemeal necrosis” și „bridging necrosis” sunt difuze și au un grad mare de severitate.

Experții în domeniu (Grupul Internațional de Studiere a HA) au stabilit criteriile care permit diagnosticul definit sau probabil al bolii (tab. 2).

Tabelul 2

SISTEMUL DE SCOR PENTRU EVALUAREA DIAGNOSTICULUI DE HEPATITĂ AUTOIMUNĂ

Criterii	Criterii detalizate	Scor
Sex:	Feminin	+2
	Masculin	0
Factori genetici:	Prezența altor boli autoimune la pacient	+1
	HLA B8 DR3 sau HLA DR4	+1
Consum de alcool:	Bărbați < 35 g/zi, femei < 25 g/zi	+2
	Bărbați 35-50 /zi., femei 25-40 g/zi	0
	Bărbați 50-80 g/zi., femei 25-40 g/zi	-1
	Bărbați >80 g/zi, femei >60 g/zi	-2
Expunere la medicament toxic:	Da	-2
	Nu	+1
Hemotransfuzii în anamneză:	Da	-2
	Nu	+1
Markeri virali:	Anti-HAV Ig M, HBsAg sau anti-HBcor Ig M pozitiv	-3
	Anti-HCV pozitiv (ELISA și/ori RIBA)	-2
	HCV-RNA pozitiv (PCR)	-3
	Teste pozitive ce indică prezența altei infecții virale	-3
	Seronegativitate pentru infecții virale	+3
Raport fosfatază alcalină/ aminotransferază:	>3	-2
	<3	+2
Globuline totale, gamma globuline sau nivel al Ig G:	Depășesc de 3 ori nivelul normal	+3
	Depășesc de 1,5 - 2,0 ori nivelul normal	+2
	Depășesc de 1,0 - 1,5 ori nivelul normal	+1
	Mai mici decât 1,0 normă ori nivelul normal	0

Continuarea tab. 2

Titru anticorpilor față de nucleu (ANA), mușchi neted (ASMA) sau tip I microsomi - ficat - rinichi (LKM I):	>1/80	+3
	1/80	+2
	1/40	+1
	<1/40	0
Prezența anticorpilor AMA:	Da	-2
	Nu	0
Date histologice:	Hepatită lobulară și bridging necrosis	+3
	Piece meal necrosis	+2
	Plasmocite	+1
	Rozete	+1
	Modificări biliare	-1
	Alte modificări (granulomatoză, sideroză, steatoză etc.)	-3
Răspuns la terapia corticosteroidă:	Total	+2
	Parțial	0
	Nu	-2
	Recădere	+3

Notă: Suma de puncte ce determină diagnosticul:

până la tratament: >15 puncte - diagnostic definit; 10 - 15 puncte - diagnostic probabil;

după tratament: >17 puncte - diagnostic definit; 2 - 17 puncte - diagnostic probabil.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se efectuează cu hepatita virală (tab. 3), hepatita medicamentoasă și alte hepatite; ciroza biliară primară, colangita sclerozantă etc.

Tabelul 3

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HEPATITEI AUTOIMUNE ȘI AL HEPATITEI CRONICE VIRALE

Semn	Hepatita autoimună	Hepatita cronică virală
Sex	Mai frecvent femeile	
Vârstă	Mai des: 10 - 25 ani, uneori - în menopauză	La orice vârstă, mai des, peste 30 ani
Factor etiologic exogen	Lipsește	Infecție virală
Evoluție clinică	Permanent progresează spre ciroză hepatică cu acutizări frecvente	Des lentă, cu înclinație spre remisiuni spontane

Continuarea tab. 3

Activitatea aminotransferazelor	Permanent crescută, de 5 ori și mai mult	De la valori subnormale până la cele mărite
Hipergamaglobulinemie	Pronunțată (> 20g/l)	Moderată
Marcheri ai replicării virusilor în serul sangvin și în țesutul hepatic.	Lipsește	De depistează
Manifestări de sistem	Frecvente	Rare
Autoanticorpi organospecifici în serul sangvin	Se depistează frecvent	Se depistează rar
Autoanticorpi hepatospecifici către componenți ai membranei	Se depistează frecvent	Se depistează rar
Raportul dintre celulele T helper/T supresor	Majorat (predomină activitatea T-helperilor)	Diminuat, predomină activitatea T-supresorilor
Caracterul infiltratului inflamator al ficatului	Predominant limfoplasmocitar	Predominant limfocitar
Depistarea genotipurilor HLA-B8 și HLA	Frecventă	Rară
Eficacitatea terapiei cu glucocorticosteroizi	Pronunțată	Lipsește

TRATAMENT. Medicația principală în tratamentul HAI este terapia imunosupresivă. Tratamentul imunosupresiv corect administrat reduce morbiditatea și prelungeste supraviețuirea. Mortalitatea se micșorează în decurs de 5 ani de la 50% până la 20%, iar frecvența remisiunilor induse medicamentos atinge 65 – 80%. A fost demonstrată supraviețuirea la 10 ani în 90% cazuri de pacienți precirofici sub influența terapiei cu glucocorticosteroizi. Tratamentul imunosupresiv poate fi realizat prin monoterapie sau terapie combinată (tab. 4).

Tabelul 4

TRATAMENTUL HEPATITEI AUTOIMUNE

(Albert J Czaja, 2001)

Monoterapie	Terapie combinată	
<i>Prednisolon</i> (mg/zi)	<i>Prednisolon</i> (mg/zi)	<i>Azatioprină</i> (mg/zi)
60 mg/zi – I-a săptămână	30 mg/zi – I-a săptămână	50 mg
40 mg/zi – a II-a săptămână	20 mg/zi – a II-a săptămână	
30 mg/zi – a III-a și a IV-a săptămână	15 mg/zi – a III-a și a IV-a săptămână	
20 mg/zi – a V-a săptămână	10 mg/zi – a 5-a săptămână	
20 mg/zi – timp îndelungat	10 mg – timp îndelungat	

Ambele scheme de tratament posedă eficiență similară: supraviețuirea timp de 5 și 10 ani pe fundalul imunosupresiei adecvate a constituit 94 % și 90 % corespunzător.

Durata medie a tratamentului imunosupresiv este de 2 - 3 ani, dar deseori este oportună continuarea unei doze mici de menținere. Stoparea terapiei imunosupresive este efectuată în caz de remisiune îndelungată, de eșuare a tratamentului, de răspuns incomplet sau de efecte toxice pronunțate la medicament. În cazul lipsei efectului la prednisolon și azatioprină sau în cazul prezenței efectelor secundare, contraindicațiilor, se recurge la *terapia alternativă* (tab. 5):

Tabelul 5

TACTICA TERAPIEI FARMACOLOGICE A HAI

Situația clinică	Linia I de terapie	Terapia alternativă
HA primar depistată la adult, activitate mare	Ciclosporină: 5-6 mg/kg/zi	Tacrolimus: 4 mg x 2 ori/zi
HA primar depistată la adult, activitate moderată	Budesonid: 3mg x 2 ori/zi	Acid ursodezoxicolic: 13 -15 mg/zi
HA la copii	Ciclosporină: 5-6 mg/kg/zi	
Rezistență totală la glucocorticosteroizi	Mercaptopurină: 1,5 mg/kg/zi	Mofetil micofelonat: 2 g/zi; ciclosporină: 5-6 mg/kg/zi, tacrolimus: 4 mg x 2 ori/zi
Rezistență parțială la glucocorticosteroizi	Budesonid: 3mg x 2 ori/zi	Acid ursodezoxicolic: 13 -15 mg/zi
Toxicitate medicamentoasă la inițierea tratamentului	Mercaptopurină: 1,5 mg/kg/zi	Mofetil micofelonat: 2 g/zi; ciclosporină: 5-6 mg/kg/zi, acid ursodezoxicolic: 13 -15 mg/zi
Recidivă după finalizarea tratamentului	Mofetil micofelonat: 2 g/zi	Ciclosporină: 5-6 mg/kg/zi

PROGNOSTIC. HAI care nu este tratată are un prognostic nefavorabil: supraviețuirea peste 10 ani - 10 % cazuri. 50 % dintre pacienții ce suferă de HAI formă severă decedează în primii 5 ani. Utilizarea schemelor contemporane de tratament permite controlul eficient al bolii, majorând șansele de viață.

Bibliografie

1. Alvarez F. et al., *International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. J Hepatol 1999; 31:929-938.
2. Aqel BA, Machicao V, Rosser B., *Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis*. J Clin Gastroenterol 2004; 38:805-09.
3. American Association for the Study of Liver Diseases.Guideline., *Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis*. 2002: 479-497.
4. Berg PA, Klein R., *Diagnosis of autoimmune hepatitis* Med Klin (Munich). 2000; 95(3):178-80.
5. Czaja AJ., *Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007. Aug; 5(8):898-907.
6. *Hepatologie bazată pe dovezi*. Chid practic național. V.-T. Dumbrava. Chișinău. 2005. P. 129 -149.
7. Saich R., Chapman R., *Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol. 2008. Jan 21; 14 (3):331-7.
8. Ивашкин В.Т., Буеверов А. О., *Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста*. Москва, 2001, стр. 8-12.
9. Лейшнер У., *Синдромы перехлеста – новейшие данные о патогенезе, диагностике и терапии / Терапия ВЗК и заболеваний печени: новейшие тенденции*, 2006, Сидней, Австралия, 2006, с. 19-22.
10. Никитин И. Г., Сторожаков Г. И., *Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита*. <http://www.pharmateca.ru>

STEATOZA HEPATICĂ

STEATOHEPATITA NONALCOOLICĂ

Ficatul gras nonalcoolic cuprinde un spectru larg de afecțiuni cu etiologie, evoluție și prognostic diferite, ce au în comun prezența unei steatoze hepatice predominant macroveziculare și absența unui consum de alcool considerat nociv pentru ficat. Noțiunea de ficat gras nonalcoolic include un spectru de boli de la steatoza simplă fără inflamație sau fibroză, până la steatohepatita nonalcoolică sau chiar ciroza hepatică, considerată, de cele mai multe ori, criptogenă și care și-a pierdut caracteristicile inițiale de steatoză.

Steatoza hepatică nonalcoolică (SNA) este o noțiune descriptivă, ce indică acumularea veziculelor de grăsime, a incluziunilor lipidice în hepatocite, predominant trigliceridelor. În aspect etiologic și patogenetic reprezintă un sindrom neomogen, indică afecțiunile hepatice, în cadrul cărora, după datele examenului microscopic, mai mult de 1/2 din hepatocite sunt încărcate cu grăsimi, iar cota lipidelor atinge 6-10% din masa totală a parenchimului hepatic.

Steatohepatita nonalcoolică (SHNA) reprezintă o afecțiune hepatică la persoanele ce nu fac abuz de alcool, caracterizată prin *steatoză și inflamație*. SHNA, de obicei, se caracterizează prin afectare hepatică difuză.

Incidența și prevalența reală a ficatului gras și a steatohepatitei nonalcoolice nu sunt cunoscute. Din considerentele lipsei de metode diagnostice neinvazive cu sensibilitate și specificitate înaltă pentru stabilirea diagnosticului cert, studiile populaționale riguroase sunt, deocamdată, imposibile. În Statele Unite circa 20% dintre adulți suferă de steatoză hepatică nonalcoolică și circa 2-3% dintre ei au steatohepatită. Afecțiunea este întâlnită la orice vârstă, inclusiv la copii, dar este mai frecventă între 40 și 49 ani.

SUA ocupă primul loc cu un număr mare al persoanelor ce suferă de obezitate, care cuprinde 30% din populație, sau 60 mln de oameni adulți (și aproximativ 15% copii de 6-19 ani). Mexicul ocupă locul 2 având 24%, Marea Britanie se află pe locul 3 cu 22% și Australia pe al 4-lea cu 21% obezi.

FACTORII DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA FICATULUI GRAS

Obezitatea (în special abdominală). Indexul masei corporale (IMC) se calculează după formula: raportul dintre masa corporală (kg) și pătratul înălțimii (m): $IMC = kg/m^2$. La adulții cu masa corporală normală IMC variază între 20 - 25; cu masa corporală crescută - 25-30; cu obezitate ușoară - 30-35; cu obezitate medie - 35-40; cu obezitate severă - 45-50; cu obezitate extrem de severă > 50.

Vârsta. Afecțiunea este întâlnită la orice vârstă, inclusiv la copii, dar este mai frecventă între 40 - 49 de ani.

Sexul. În studiile inițiale SHNA era considerată ca o patologie mai frecventă la femei decât la bărbați. Datele recente raportează, însă, o prevalență egală la ambele sexe. Formele mai severe de boală sunt mai frecvente la femei, sugerând o evoluție mai agresivă a ficatului gras nonalcoolic la acestea.

Agregarea familială a ficatului gras nu este surprinzătoare, având în vedere faptul că cele mai obișnuite condiții asociate acestuia (diabetul și obezitatea) prezintă o astfel de agregare.

ETIOLOGIE. Factori etiopatogenetici în SNA (fig. 1).

Factorii exogeni:

- *medicamentele* – amiodarona, diltiazemul, tamoxifenul, steroizii, terapia antiretrovirală, metotrexatul, fenilbutazona, acidul valproic etc.;
- *toxicele* – arsenicul, tetraclorura de carbon, cloroformul, fitotoxinele, mycotoxinele, aflatoxinele etc.;
- *înfometarea acută*, alimentația cu deficit de proteine, alimentația hipercalorică cu exces de glucide, alimentația parenterală mai mult de 2 săptămâni, în special cea lipsită de lipide și neechilibrată după conținutul de glucide;
- *intervențiile chirurgicale*: aplicarea anastomozei jejunale, gastroplastia efectuată persoanelor cu obezitate patologică, aplicarea stomei pancreato-biliare, rezecția masivă a intestinului subțire.

Factorii endogeni:

- *endocrino-metabolici*: obezitatea, diabetul zaharat, guta, acromegalia, hipotireoza și dereglările metabolismului lipidic (hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia etc.);
- *sindromul X-metabolic* care provoacă insulinorezistență;
- *lipidozele ereditare* – un deficit ereditar al enzimelor care participă la metabolismul anumitor tipuri de lipide;
- *enzimopatiile ereditare* – acumularea lipidelor în ficat poate fi o manifestare stabilă a multor enzimopatii, inclusiv a celor cauzate de deficitul enzimelor reglatorii în cadrul metabolismului altor compuși și nu doar al lipidelor (tirozinemie, intoleranța congenitală a fructozo-1-diglicogenazei; insuficiența α 1-antitripsinei);
- *hipoxia* în anemie, în insuficiența cardiacă sau respiratorie;
- *sindromul de malabsorbție*, colita ulceroasă nespecifică, boala Crohn, tuberculoza intestinală, pancreatita cronică, cancerul;
- reducerea bruscă a masei corporale;
- ficatul gras criptogen.

Mai frecvent SNA se asociază cu *obezitatea* (39-100%), cu *diabetul zaharat* tip 2 (34-75%), cu *hiperlipidemia* (20-81%) sau se dezvoltă la pacienții care au suportat intervenții chirurgicale masive pe intestin. De menționat faptul că dezvoltarea steatozei hepatice, de obicei, este condiționată de combinarea mai multor factori.



Fig. 1. Factori etiopatogenetici în dezvoltarea ficatului gras

Steatohepatita nonalcoolică este precedată de steatoza hepatică și poate fi:

- *primară* (ca urmare a dereglărilor endogene ale metabolismului lipidic și glucidic);
- *secundară* (în urma acțiunii factorilor externi).

PATOGENIE. Teoretic se pot presupune mai multe mecanisme de acumulare a lipidelor în ficat (fig. 2).

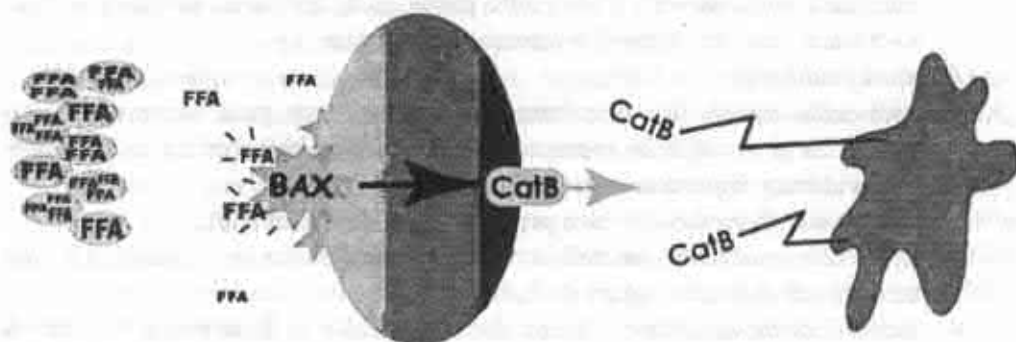


Fig. 2. Mecanismul acțiunii acizilor grași liberi asupra hepatocitului

(AGL – acizi grași liberi – FFA) nimerind în citozol stimulează BAX (proteina, despre care se cunoaște că provoacă distrugerea celulei). După 6 ore BAX se introduce în membrana lizozomică și dereglează funcția lizozomică, provocând eliminarea catepsinei B (CatB) în citosol. Nimerind în exteriorul lizozomei, CatB transmite semnalele care provoacă inflamație, alterarea hepatocitului și, în final, apoptoză (moartea celulei).

Sporirea pătrunderii lipidelor sau acizilor grași liberi (AGL) prin alimentație și acumularea lor excesivă în ficat. Acizii grași pot fi formați de-novo prin lipogeneză sau extrași din produsele alimentare, sau prin lipoliza periferică.

Steatoza hepatică, de regulă, se dezvoltă atunci când aportul acizilor grași spre hepatocite este mai mare decât capacitatea celulei de a le metaboliza și elimina din nou în sânge în componența trigliceridelor. Această situație este posibilă

și în cazul funcționării normale a hepatocitelor. Celulele hepatice captează $\approx 1/2$ AGL circulanți. De aceea orice creștere a nivelului acestor acizi duce la excesul lor în hepatocite.

Lipoliza intensă a țesutului adipos sau creșterea activității triglicerid lipazei (diabet zaharat, administrarea corticosteroizilor, secreția excesivă a AGL, hiperfuncția lobului anterior al hipofizei, catecolamine, prostaglandine, traume craniene, cofeina, alcoolul, nicotina) cauzează creșterea aportului acizilor grași spre hepatocite.

Diminuarea utilizării lipidelor în hepatocite (scăderea utilizării acizilor grași și micșorarea cantității proteinelor-liganzi ai acizilor grași în hepatocite) și **creșterea sintezei acizilor grași** în mitocondrii hepatocitelor contribuie la acumularea trigliceridelor în ficat.

Scăderea vitezei β -oxidării în mitocondrii hepatocitelor (ca rezultat al întârzierii oxidării NADH) la fel contribuie la dezvoltarea steatozei hepatice.

Eliminarea insuficientă a lipidelor (trigliceridelor) din hepatocite poate fi cauzată de:

- deficit de sinteză a β -lipoproteidelor, care realizează transportul lipidelor prin membrană;
- sinteza redusă a fosfolipidelor (lecitinei), iar în consecință sinteza crescută a trigliceridelor (TG); eliminarea TG din hepatocite se realizează prin legarea cu apoproteină, fosfolipide și colesterol cu formarea lipoproteinelor cu densitatea foarte joasă;
- fosforilarea oxidativă insuficientă în celula hepatică (deficitul de O_2 , fosfaților, substanțelor lipotrope în alimentație);
- deficit ereditar și scăderea sintezei enzimelor ce reglează cantitatea lipidelor în ficat.

Sărăcirea ficatului în glicogen duce la mobilizarea grăsimilor din depozitul adipos, cu depunerea ulterioară în ficat.

Pătrunderea în ficat a glucidelor în cantități crescute, cu posibilă transformare în AGL.

Insulinorezistența și hiperinsulinismul. Insulinorezistența dereglează captarea glucozei în celulele periferice (musculatura scheletică și țesutul adipos periferic), ceea ce provoacă hiperglicemia, care, la rândul său, stimulează hipersecreția insulinei din beta-celulele pancreatice. Hiperinsulinemia accelerează depozitarea trigliceridelor în ficat.

Insulinorezistența și hiperinsulinismul provoacă afectarea hepatică prin acumularea de grăsimi. Leziunile hepatice, la rândul lor, agravează insulinorezistența prin alterarea metabolismului insulinei. În aceste modificări sunt implicate diferite mecanisme:

- inhibarea receptorului insulinic 1 (IRS 1) de către acizii grași liberi în cantități excesive;

- formarea *adipokinelor* în celulele adipoase, cum ar fi *leptina*, *adiponectina*, *TNF*, care reglează absorbția alimentelor, asigurarea energetică și sensibilitatea la insulină;
- *tumor necrosis factor* (TNF) inhibă IRS 1;
- *leptina* (produsul genei obezității de origine a țesutului adipos alb), se dereglează echilibrul dintre beta-oxidarea mitocondrială a grăsimilor și sinteza de trigliceride. Ca rezultat scade beta-oxidarea lipidelor cu acumularea a grăsimilor în ficat.

Alte *peptide* importante care participă în dezvoltarea steatozei hepatice sunt:

- *adiponectina* reduce TG intracelulare, inhibă producerea glucozei, diminuează rezistența la insulină a hepatocitelor; cantitatea insuficientă a adiponectinei duce la dezvoltarea rezistenței la insulină;
- *rezistina* prezintă un produs al macrofagelor, dar nu al adipocitelor (după teoria savanților Lazur et. al., obezitatea prezintă o stare cronică inflamatorie și citokinele inflamatorii provoacă creșterea producerii și eliminării rezistinei în ser, care, la rândul său, duce la dezvoltarea și progresarea însulinorezistenței și a diabetului zaharat);
- *grelina* descoperită recent, este un ligand endogen pentru receptorul hormonului somatotrop, activează ca hormonul apetit-stimulator, participă în apetitul de scurtă durată, precum și de lungă durată. Grelina se secretă în stomac și circulă în serul sangvin, fiind ridicată sau scăzută înainte și

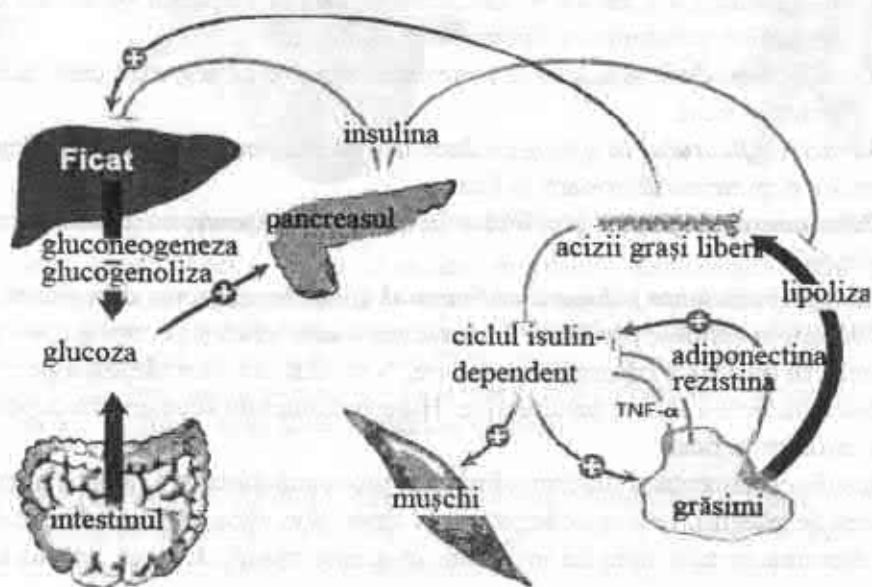


Fig. 3. Mecanismele principale ale insulinorezistenței implicate în dezvoltarea steatozei hepatice

PATOGENEZA SNA ȘI A SHNA

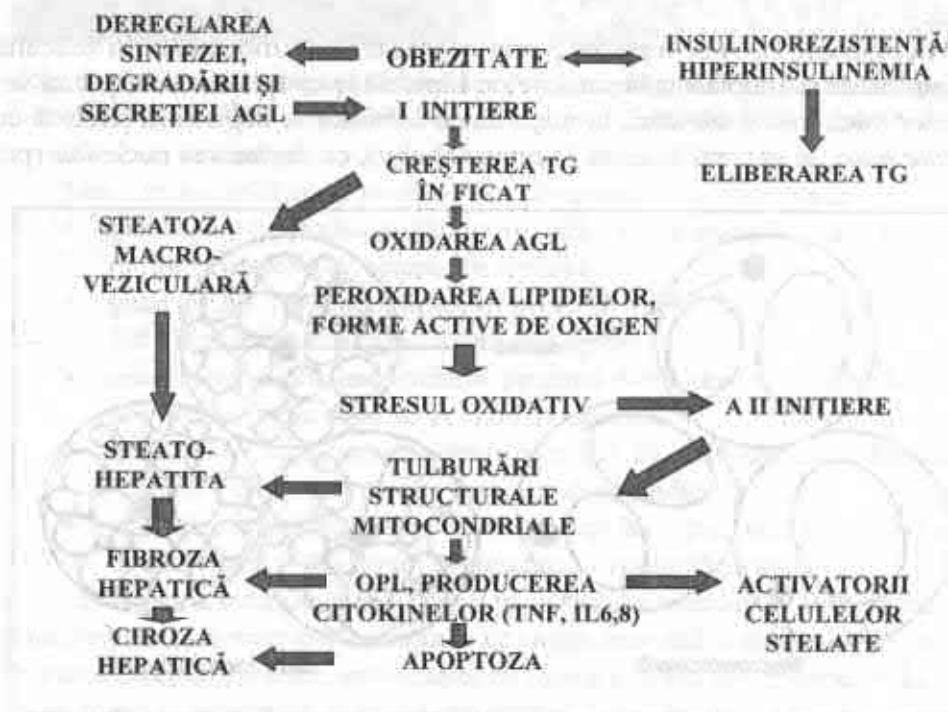
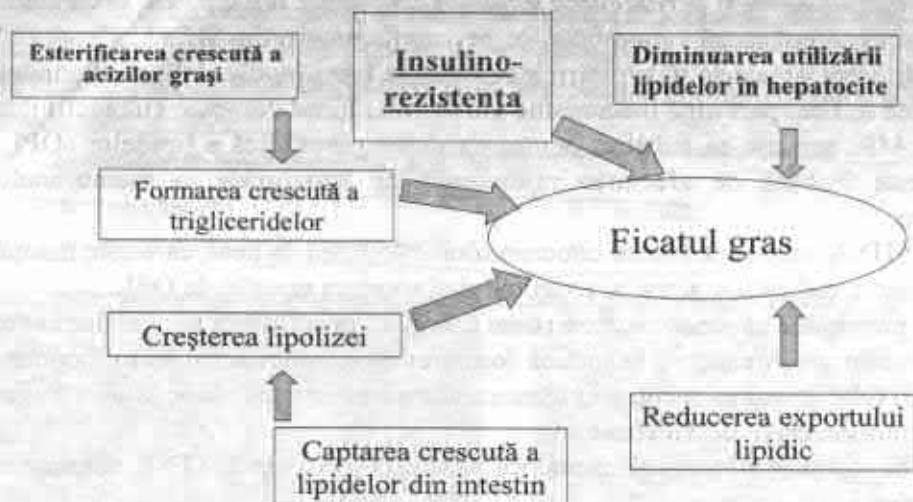


Fig. 4. Patogeneza ficatului gras

după masă corespunzător, ca un răspuns la nivelul foamei. La persoanele cu *sindromul Prader-Willi* (dereglare genetică, caracterizată prin stare cronică de foame, ce duce la obezitate) a fost stabilit nivelul ridicat al grelinei.

Stresul oxidativ și peroxidarea lipidelor reprezintă principalele evenimente recunoscute drept cauză a modificărilor necroinflamatorii din SHNA.

Indiferent de cauza dezvoltării steatozei, la baza modificărilor inflamator-necrotice în ficat participă mecanisme universale. Fiind compuși cu reactivitate înaltă, AGL servesc ca substrat pentru oxidarea peroxidică a lipidelor (OPL). OPL este însoțită de afectarea mitocondriilor lizozomale, a membranelor celulare.

În SHNA crește activitatea citocromului P450 2E1 în ficat, care este însoțită de formarea radicalilor activi ai oxigenului și sporirea reacției de OPL.

Se presupune că steatonecroza poate fi inițiată de influența unei acțiuni nocive a acizilor grași, capabili să inducă formarea oxigenului activ în mitocondrii. Producția OPL stimulează collagenogeneza, formarea corpusculilor Mallori (agregațiilor monomerilor citokeratinei).

În dezvoltarea fibrozei de asemenea participă și citokinele (TNF, adiponectina, leptina etc.)

MORFOPATOLOGIE. Macroscopic ficatul în steatoza hepatică este mărit uniform, are margine rotunjită, suprafață netedă și colorație gălbuie pătată sau difuză.

Microscopic SNA se manifestă prin acumularea acizilor neutri în reticulul endoplasmatic și citoplasma hepatocitelor. Lipidele în citoplasmă au aspectul veziculelor mici, medii sau mari. În majoritatea cazurilor se depistează steatoză cu *vezicule mari*, în general în zona 3 (centrolobular), cu deplasarea nucleului spre

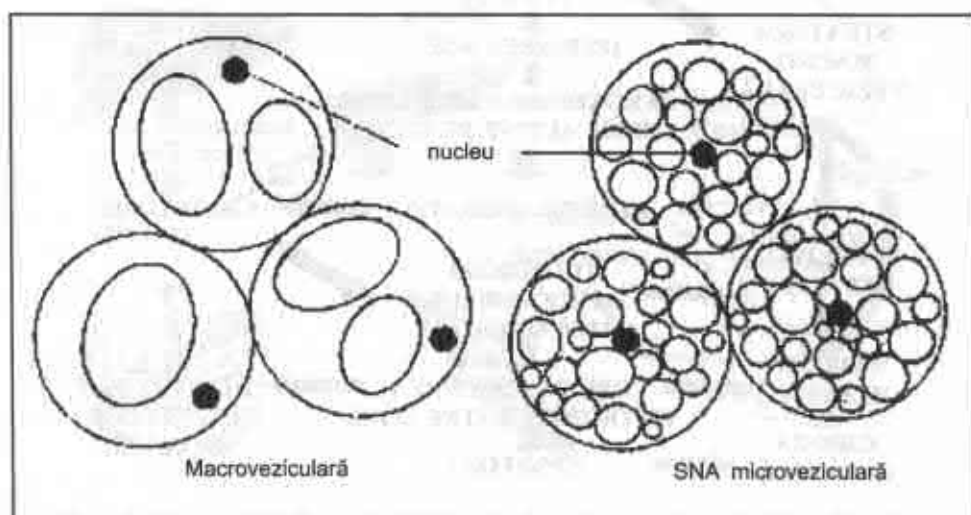


Fig. 5. Schema tabloului microscopic în SNA macro- și microveziculară

periferia celulei, către membrana externă (fig. 5). La umplerea rapidă cu lipide, membrana hepatocitelor se rupe și veziculele de lipide confluând, formează „chisturi” lipidice localizate extracelular. Arhitectonica lobulului, însă, nu este dereglată.

O altă formă de steatoză nonalcoolică prezintă *steatoza microveziculară* la care în hepatocite se depistează multiple vezicule lipidice, iar nucleul este situat în centrul celulei. SNA *de tip mixt* se caracterizează prin prezența veziculelor de lipide mici și mari.

Localizarea steatozei în ficat poate fi:

- periferică;
- centrolobulară (zona a 3-a);
- zonală;
- difuză.

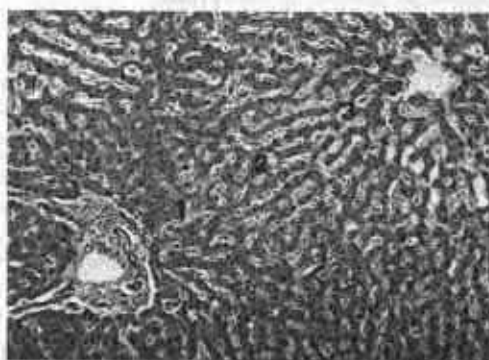


Fig. 6. Tablou histologic al zonelor portale (1, 2, 3) în ficat normal

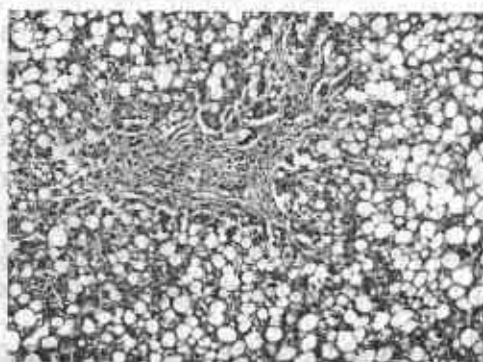


Fig. 7. Tablou histologic în steatoza hepatică

Steatoza hepatică după *severitate* se divizează în diferite grade:

- *grad ușor*: cantitatea lipidelor prezintă 5% din masa ficatului sau 10-15% dintre hepatocite au acumulări lipidice;
- *grad mediu*: cantitatea lipidelor prezintă 6-8% din masa ficatului sau 15-30% dintre hepatocite au acumulări lipidice;
- *grad înalt*: cantitatea lipidelor prezintă 8-9% din masa ficatului sau 30-50% dintre hepatocite au acumulări lipidice;
- *grad sever*: cantitatea lipidelor prezintă 10-12% din masa ficatului sau >50-70% dintre hepatocite au acumulări lipidice;
- *grad de severitate înaltă*: cantitatea lipidelor prezintă 12-17% din masa ficatului sau >70% dintre hepatocite au acumulări lipidice.

Localizarea intralobulară a lipidelor la stadiile precoce de dezvoltare a steatozei hepatice, în mare parte, depinde de cauza dezvoltării steatozei. De exemplu, în cazul carenței proteice, intoxicației cu fosfor lipidele se depozitează la început în sectoarele periportale; în cazul gravidității, hipoxiei, intoxicației cu tetraclorură de carbon, în alte intoxicații – centrolobular.

Steatoza hepatică macroveziculară mai frecvent se depistează în:

- diabetul zaharat;
- obezitate;
- malnutriția proteică;
- anastomoza intestinală de tip by-pass;
- administrarea medicamentelor: metotrexat, aspirină, vitamina A, glucocorticoizi, amiodaronă, estrogeni sintetici.

Steatoza hepatică microveziculară se dezvoltă în următoarele patologii:

- sindromul Reye;
- steatoza hepatică acută a gravidelor;
- boala emetică a locuitorilor din Jamaica;
- intoxicații medicamentoase cu valproat de sodiu, tetracilină;
- defecte genetice ale ciclului enzimatic al ureei;
- defecte genetice ale oxidării acizilor grași în mitocondrii;
- boala acumulării esterilor colesterolului.

Tabloul morfologic la pacienții cu **steatohepatită nonalcoolică** se caracterizează prin acumularea grăsimii macroveziculară difuz sau perivenular, asociată cu infiltrat inflamator mixt (cu neutrofile și limfocite) și cu necroză focală. Pe măsura evoluției se dezvoltă corpui Mallori, balonizarea hepatocitelor și fibroza perivenulară cu formarea ulterioară a cirozei hepatice.

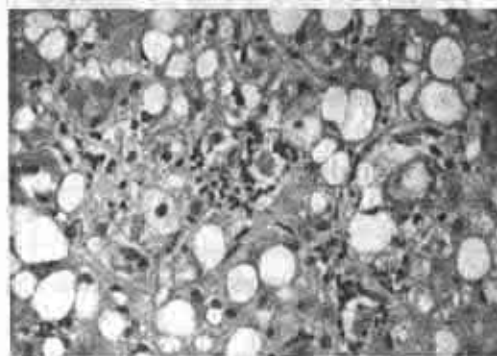


Fig. 8. Tablou histologic în steatohepatită nonalcoolică

(acumularea macroveziculară a grăsimilor asociată cu infiltrația inflamatorie)



Fig. 9. Microscopie electronică în steatohepatită nonalcoolică

(mitocondriile din hepatocit sunt de formă schimbată, lărgite, lipsesc cristele, prezintă incluziuni paracristalinice)

Tabelul 1

GRADE DE ACTIVITATE ÎN STEATOHEPATITA NONALCOOLICĂ
(după Brunt E., 1999, 2002)

Semne	Grad ușor	Grad moderat	Grad sever
Steatoză	Predominant macroveziculară; cuprinde între 33-66% din lobuli	Orice grad, mixtă macro- și microveziculară	>66%, mixtă, zona 3 sau panacinară
Balonizare	Ocazională; zona 3 hepatocitară	Prezentă în zona 3	Prevalează în zona 3
Inflamație lobulară	De intensitate joasă/moderată, acută (PMN) sau cronică (celule mononucleare)	PMN în asocieră cu hepatocite balonizate și/sau fibroză pericelulară, ± inflamație cronică medie	Acută și cronică, PMN concentrate în zona 3 cu balonizare și fibroză perisinusoidală
Inflamație portală	Absență sau minimă	Absență, minimă sau moderată	Mică, medie; nu predominantă sau marcată

Stadiile evolutive în steatohepatita nonalcoolică:

- *stadiul 1*: fibroză în zona 3 perivenular, perisinusoidal sau pericelular; focală sau extensivă;
- *stadiul 2*: 1+ fibroză portală focală sau extensivă;
- *stadiul 3*: punți de fibroză, focală sau extensivă;
- *stadiul 4*: ciroză cu sau fără fibroză perisinusoidală restantă.

TABLOU CLINIC. Un număr semnificativ dintre pacienți (48-100%) sunt asimptomatici, fiind depistați în cadrul unor analize de rutină sau în cadrul planului de investigație pentru hipertensiunea arterială, gută, diabet zaharat, obezitate morbidă. Anamneza relevă dereglări în alimentație, folosirea medicamentelor în exces, prezența hiperlipidemiei familiale.

Simptome principale în steatoza hepatică nonalcoolică:

- astenie (75%) care nu este direct proporțională cu gradul sau stadiul bolii;
- dureri necaracteristice sau disconfort în hipocondrul drept, având caracter vag de înțepătură;
- simptome care indică o afectare hepatică serioasă (rar): prurit cutanat, anorexie, greață sau simptome care sugerează decompensarea unei ciroze hepatice (hemoragie digestivă, encefalopatie, icter, ascită, edeme).

Examenul clinic al bolnavilor cu SNA frecvent pune în evidență:

- obezitate, obișnuit centrală (este cea mai frecventă anomalie depistată);
- hepatomegalie ≈50% cazuri, din cauza steatozei sau/și glicogenozei în cazul diabetului zaharat (ficatul are o consistență moderată, suprafața este netedă, marginea rotunjită sau ascuțită, moderat dur la palpare; în ca-

drul SHNA hepatomegalia este mai frecventă și mai pronunțată, în comparație cu cea din SNA „pură”);

- splenomegalia se înregistrează la $\approx 25\%$ din bolnavi;
- eritem palmar și steluțe vasculare (apar în stadiul avansat al afectării hepatice).

În afecțiunile însoțite de steatoză microveziculară metabolismul substanțelor în ficat este dereglat, în special în mitocondrii. Afecțiunea evoluează mai grav decât steatoza macroveziculară. Primele simptome în steatoza microveziculară deseori sunt: astenie severă instalată brusc, greață, vomă, dereglări de conștiință, icter de diferită intensitate; în cazul evoluției grave a maladiei - accese convulsive.

DIAGNOSTICUL se bazează pe depistarea maladiilor de bază ce au provocat steatoza hepatică. Un rol important în depistarea steatozei și steatohepatitei nonalcoolice au explorările biologice și instrumentale. Către **datele biologice** informative se referă:

- | | |
|---|----------------------------------|
| • GGTP $\uparrow\uparrow$; | • pseudolinesteraza \uparrow ; |
| • ALT $\uparrow\uparrow$, AST \uparrow ; | • leptina \uparrow ; |
| • AST/ALT < 1 ; | • feritina în ser \uparrow ; |
| • trigliceride \uparrow ; | • glicemia \uparrow . |
| • colesterol \uparrow ; | |

În ultimii ani pentru depistarea precoce a fibrozei la pacienții cu ficatul gras au apărut teste specifice, cum este **fibrotestul** (determinarea a cinci parametri biochimici: bilirubina, GGTP, $\alpha 2$ -macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina A1 și doi parametri demografici: vârsta și sexul.)

Explorări imagistice. Examenul ecografic este util numai în steatoza care depășește 20-30% din masa ficatului. Ecografia evidențiază hepatomegalie uniformă, unilobară sau globală, cu contur regulat și **structură omogenă, dar hiperecogenă cu atenuare** posterioară a semnalului ultrasonor.



Fig. 10. Tabloul sonografic în steatoza hepatică

Aspectul poate fi difuz sau focal, iar în funcție de gradul atenuării câmpului sonor se poate aprecia gradul steatozei:

- gradul I: afectarea 1/4 din câmpul hepatic;
- gradul II: afectarea 1/3 din câmpul hepatic;
- gradul III: afectarea a 1/2 din câmpul hepatic și ștergerea conturului diafragmatic.

Elastografia, tehnică recent introdusă, permite cuantificarea

fibrozei hepatice pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. Elastografia (*fibroscan sau echosens*) are performanțe diagnostice similare cu *fibrotestul*. Prin combinarea fibrotestului cu fibroscanul se obțin rezultate apropiate de valoarea biopsiei hepatice.

Scanarea radionucleară cu coloidul sulfului, Tc99 marcat permite vizualizarea steatozei focale, ca defect de acumulare a izotopului. În multe cazuri reducerea captării și încetinirea eliminării preparatelor radionucleare (bromsulfaleinei marcate I131 sau roz de bengal marcat I131) sunt indicii de dereglare a activității funcționale a ficatului în steatoza lipidică.

Tomografia computerizată. Poate fi depistată reducerea densității parenchimului hepatic (în comparație cu splina), vasele și ducturile sunt hiperdense. TC identifică steatoza când aceasta depășește 10% și are o sensibilitate de 85-90%. Infiltrația lipidică poate fi depistată și prin **rezonanța magnetică nucleară**.



Fig. 11. Tomografia computerizată în steatoza hepatică (reducerea densității parenchimului hepatic comparativ cu splina)

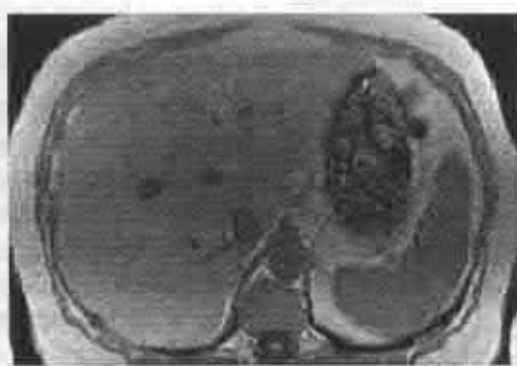


Fig. 12. Rezonanța magnetică nucleară în steatoza hepatică

Explorări invazive. La *laparoscopie* se apreciază mărirea ficatului, rotunjirea marginii lui, suprafața netedă și lucioasă, colorația ficatului de la maro-deschis până la roșu-oranj sau galben aprins.

Cea mai informativă metodă de diagnostic a steatozei hepatice este **biopsia hepatică** („oarbă” sau în timpul laparoscopiei sau sub controlul ultrasonor) cu analiza morfologică ulterioară, care confirmă prezența steatozei și infiltrației parenchimului hepatic cu PMN (neutrofile).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL trebuie efectuat în primul rând cu boala alcoolică a ficatului și cu diverse forme ale ficatului gras nonalcoolic (*tab. 2*).

Tabelul 2

**CRITERII DIAGNOSTICE ÎN DIVERSE FORME
ALE STEATOZEI HEPATICE**

Patologie de bază	Criterii diagnostice
Diabet și prediabet Obezitate Ileojunoanastomoză Alimentație parenterală Boala Wilson	Nivelul glucozei în sânge a jeun Masa corporală Anamneza Anamneza, colestaza Inelul Kaizer-Fleishner, metabolismul cuprului
α - β -lipoproteinemia Preparate medicamentoase amiodarona, nifedipina estrogeni Ciroza indiană infantilă	Profilul lipidic Anamneza Surplus de cupru în ficat

TRATAMENT. Scopul tratamentului ficatului gras:

- a influența metabolismul hepatocitar;
- a spori evacuarea lipidelor din ficat;
- reducerea peroxidării lipidelor;
- a lega și a inactiva substanțele toxice în hepatocit;
- a bloca activitatea reacțiilor mezenchimal-infiltrative;
- a încetini formarea și progresarea fibrozei.

Scheme stricte de tratament al pacienților cu SHNA nu există. În cazul alegerii tacticii de tratament, obligatoriu se iau în considerare afecțiunile de bază (diabetul zaharat, hiperlipidemiile, maladiile intestinale, pancreatita etc.) și factorii de risc. Este necesar de exclus, în primul rând, alcoolul și medicamentele hepatotoxice.

Dieta prevede regim hipocaloric (reducerea cantității de glucide) cu *scăderea treptată* (1,6 kg pe săptămână) a masei corporale, cu administrarea obligatorie a cantității necesare de proteine, vitamine și uleiuri vegetale. Aport caloric nu mai mult de 25 kcal/kg din greutatea corporală ideală. Scăderea treptată, moderată a masei corporale are o importanță foarte mare. În obezitatea generalizată se limitează puterea calorică a rației, micșorând în primul rând cantitatea de glucide, cu administrarea obligatorie a cantității necesare de proteine și vitamine. Dacă masa corpului este normală, totuși, se recomandă de limitat cantitatea de glucide din rație. Vom menționa faptul că scăderea bruscă inițială a masei corporale poate duce ulterior la agravarea bolii; pe când reducerea ei treptată, invers – accelerează involuția steatozei hepatice nu numai în forma alimentară, dar și în alte forme de steatoză hepatică nonalcoolică.

Exercițiile fizice moderate ameliorează substratul energetic la nivelul musculaturii striate și diminuează rezistența la insulină.

Tratament medicamentos. Sunt indicate preparatele ce normalizează metabolismul lipidic și au acțiune directă citoprotectoare.

Dacă după două luni de dietă hipocalorică nu se obține scăderea în greutate, atunci se recomandă tratamentul medicamentos cu preparatele care împiedică absorbția grăsimilor (*xenical, orlistat*). S-a demonstrat că administrarea preparatelor anorexigene din grupul inhibitorilor recaptării serotoninei și noradrenalinei cu acțiune centrală – *sibutramina (meridia)* – reduce apetitul și condiționează micșorarea necesităților organismului în alimente cu reducerea ulterioară a masei corporale. Nu se recomandă scăderea bruscă și rapidă a masei corporale.

Fosfolipidele esențiale (FE) reprezintă extracte fosfolipidice înalt purificate cu acizi grași seminesaturați. Mecanismele de acțiune ale FE:

- posedă efect antioxidant, scade activitatea citocromului P450 ce preîntâmpină dezvoltarea stresului hepatotoxic în ficat;
- reduce sinteza citokinelor proinflamatorii (interleukina 1-beta);
- micșorează transformarea celulelor stelate în celule miofibroblastotipice, producătoare de colagen, stimulează colageneza și astfel *inhibă dezvoltarea fibrozei*.

Mecanismul de acțiune a fosfolipidelor esențiale (*Essentiale N, Essentiale forte N, Hepalip forte*) la nivelul membranei hepatocitare:

- restabilirea integrității membranelor hepatocitelor, umplerea „fisurilor” membranare;
- normalizarea potențialului metabolic, activarea enzimelor membranare (fosfatidilmetil-transferazei, citocromoxidazei, adenilatciclazei);
- mărirea potențialului de detoxicare;
- mărirea mobilității și fluidității membranelor din contul acizilor grași nesaturați.

Inițial se administrează fosfolipidele esențiale (*Essentiale N*) parenteral (intravenos) câte 2-4 fiole, timp de 2-4 săptămâni, posibil concomitent cu administrarea perorală (*Essentiale forte N, Hepalip forte*) 300 mg câte 2 capsule în 2 sau 3 prize, timp de 3 luni și mai mult, după necesitate.

Acidul ursodeoxicolic (*ursofalk, ursosan*) de asemenea este recomandat pentru tratamentul bolnavilor cu SNA și SHNA. Eficacitatea preparatului, probabil, este legată de capacitatea lui de a inhiba activitatea citokinelor proinflamatorii și de acțiunea anticolestatică, condiționată de stimularea exocitozei pe calea activării L-proteinkinazei dependente de calciu și de scăderea concentrației acizilor biliari toxici pentru hepatocit (colic, litocolic, dioxicolic), ameliorează fluxul sangvin.

Ursosan, ursofalk au la fel și acțiune imunomodulatoare, reduc oxidarea peroxidică a lipidelor, potențează protecția antioxidantă în steatoza hepatică și SHNA. Doza este de 13-15 mg/kg/zi ceea ce în medie corespunde cu 3-4 capsule/zi (750-900 mg), mai rar până la 20-25 mg/kg/zi.

Acidul ursodeoxicolic reduce sindroamele: astenic, dispeptic și colestatic; îmbunătățește tabloul histologic în ficat (micșorează colestaza intrahepatică, manifestările steatozei hepatice).

În SNA și SHNA pot fi utilizate și alte hepatoprotectoare, mai ales cele ce conțin **silimarină** (*silimarin Sedico, choliver, carsil*). Silimarina este parte componentă a mai multor fitohepatoprotectoare, reprezintă un amestec din trei flavonoizi, obținuți din fructele *Silybum marianum*. Cel mai activ din ele este silibinina, care:

- posedă capacitatea de legare a radicalilor liberi;
- stimulează oxidismutaza și, ca rezultat, are efect membranostabilizator și antioxidant;
- stimulează biosinteza proteinelor structurale și funcționale precum și a fosfolipidelor;
- normalizează presiunea oncotică în hepatocite;
- reduce distrofia lipidică a celulelor hepatice;
- activează regenerarea hepatocitelor;
- inhibă lipooxygenaza și sinteza colagenului;
- posedă acțiune antifibrotică.

Preparatul se administrează de la 240 mg până la 700 mg per os, după masă, timp de 3 luni și mai mult, după necesitate.

Fitohepatoprotectoarele au un șir de avantaje în comparație cu preparatele sintetice, posedând diverse efecte concomitente: antimicrobiene, antiinflamatoriu, antispastice, coleretice, antioxidante, imunomodulatoare etc. Ele acționează concomitent asupra diferitor lanțuri patogenetice ale afecțiunii hepatice, iar, în unele cazuri, și în patologia concomitentă; sunt relativ inofensive, fapt ce permite indicarea lor în condiții de ambulatoriu, copiilor, vârstnicilor.

Choliver este un preparat compus din extract biliar, extract *Cynara scolymus* și pulbere *Curcuma longa*. *Extractul biliar* are acțiune coleretică, sporește secreția bilei, astfel măbind absorbția lipidelor, colesterolului și a vitaminelor ce se dizolvă în lipide. *Cynara scolymus* posedă efect coleretic și diuretic, are acțiune hepatoprotectoare pronunțată, normalizează procesele metabolice, mărește elaborarea cofermenților de către hepatocite și manifestă acțiune asupra metabolismului lipidic, posedă acțiune dezintoxicantă asupra parenchimului ficatului în cazul antibioterapiei, contribuie la eliminarea toxinelor. *Curcuma longa* are efect coleretic, stimulează formarea bilei în ficat și contribuie la excreția ei, înlătură senzația de greutate și meteorism, reglează digestia, elimină colesterolul din sânge, are acțiune antibacteriană, preîntâmpină colica hepatică.

Se administrează câte 2-4 comprimate de 3 ori pe zi, până sau în timpul mesei, durata tratamentului 3-4 săptămâni și mai mult, după necesitate.

Lecitina seminesaturată (polienilfosfatidilcolina) reduce stresul oxidativ, normalizează metabolismul lipidic (\downarrow VLDL și \uparrow HDL), diminuează nivelul colesterolului, trigliceridelor, posedă efect antifibrotic grație distrugerii colagenului, normalizează stabilitatea și fluiditatea membranei hepatocitului. La animalele care au primit polienilfosfatidilcolina concomitent cu etanolul, nu s-a dezvoltat ciroza și fibroza septală.

Betaina este un donator de metil care (în doze de 20 g/zi) intervine în metabolismul homocisteinei și lecitinei, în exportul grăsimilor din ficat, transportul trigliceridelor, în oxidarea grăsimilor în ficat și utilizarea lor. *Betaina* participă în biosinteza fosfolipidelor și în stabilizarea membranei mitocondriale.

În steatoza hepatică sunt indicate **vitaminele** B_6 , B_{12} , acidul folic, acidul lipoic. *Vitamina* B_6 (*piridoxina*) în formă fosforilată intră în componența enzimelor ce participă la decarboxilare; se indică câte 0,025–0,05 i/m o dată pe zi sau per os 10 mg \times 1-3 ori/zi, nu mai puțin de 30 de zile.

Vitamina B_{12} (*cianocobalamina*), în legăturile complexe, activează metabolismul proteic, glucidic și lipidic; participă la sinteza grupelor metilice labile, la formarea colinei, acizilor nucleici, creatininei; favorizează acumularea în eritrocite a legăturilor cu grupele sulfhidrilice, stimulează funcția măduvei osoase. *Cianocobalamina* normalizează funcțiile dereglate ale ficatului, activează sistemul de coagulare. În organismul uman se sintetizează de către microflora intestinală, însă această cantitate nu este suficientă, de aceea organismul uman primește B_{12} suplimentar cu produsele alimentare. Se recomandă în patologia hepatică 30-60 μ g/zi sau 100 μ g peste o zi (30-40 zile).

Vitamina *E* (în doze 400-1000 UI/zi) reduce peroxidarea lipidelor și expresia TNF. În SHNA ameliorează transaminazele, dar efectul asupra tabloului histologic nu este precizat.

Acidul folic în organismul uman se restabilește până la acid tetrahidrofolic, care este o coenzimă ce participă la diverse procese metabolice. În afară de stimularea eritropoiezei, participă la sinteza metioninei, serinei și a altor aminoacizi, acizilor nucleici, purinelor și pirimidinelor. Se recomandă câte 0,015 g/zi, cel puțin timp de 20-30 de zile.

Acidul lipoic reprezintă un cofactor al mai multor enzime ce participă în metabolismul glucidic și lipidic. Sub influența acestuia lactatul se transformă în piruvat, cu creșterea utilizării piruvatului și cetoglutaratului, care pot fi responsabili de acidoza metabolică. *Acidul lipoic* contribuie la formarea coenzimei A, un factor important în transportul acetatului și acizilor, diminuând infiltrația lipidică a ficatului și amplificând metabolismul și secreția bilei. În sânge se micșorează conținutul lipidelor totale și al colesterolului. *Acidul lipoic* posedă de asemenea un efect hepatoprotector față de unii agenți (barbiturice, metalele grele, alcoolul, ciupercile etc.). Se administrează câte 0,025 de 3 ori în zi (30-40 zile), câte 1-2 cure în an. Se utilizează de asemenea *acidul α -lipoic*, care are capacitatea de a amplifica efectul antioxidant. Sub acțiunea preparatului scade nivelul bilirubinei, aminotransferazelor, GGTP. Se recomandă 1 compr. în zi (*tiogamma 600*) sau 1 fiolă i/v dizolvat în ser fiziologic (100-250 ml) timp de 20-30 min, o dată în zi (2-4 săptămâni).

Practica medicală modernă acordă atenție deosebită **aminoacizilor**. Aceste elemente structurale ale tuturor proteinelor sunt în atenția cercetătorilor grație efectelor curative, astfel se conturează o nouă arie, un nou domeniu medical științific și aplicativ. Aminoacizii sunt indispensabili pentru sinteza tuturor proteinelor tisulare, enzimelor, hormonilor și altor substanțe biologice active.

Arginina (aspartat de arginină – sargenor) este un aminoacid convențional esențial, implicat în sinteza proteinelor și aminoacizilor la nivelul nucleului și în citoplasma celulelor. Arginina posedă acțiune antitoxică, contribuie la menținerea echilibrului azotului, intervine în ciclul ureei, micșorând concentrația amoniacului rezultat în urma metabolismului proteic, participă în reglarea reacțiilor imunologice, sporește circulația arterială în ficat, reduce rezistența venoasă în sistemul portal, ameliorează microcirculația la nivelul ficatului, reduce hipoxia hepatică, stimulează metabolismul proteic (asigură aportul de aminoacizi necesari sintezei proteinelor, intervine în sinteza acizilor nucleici ADN și ARN, favorizând sinteza de proteine la nivel celular). Se administrează 2-3 fiole pe zi, diluate în 30-50 ml de apă, de preferință înainte de masă, durata unei cure de tratament este de 15-30 zile.

În distrofia lipidică cu necroză (steatohepatită) se recomandă, de asemenea, *S-adenozilmationina (heptral)*, ce reprezintă o substanță naturală, care intră în componența diverselor țesuturi ale organismului, are rol de bază în metabolismul hepatic. În organism S-adenozilmationina se formează din metionină cu utilizarea ATP și participarea enzimei S-adenozinmetioninsintetazei. Această cuplare îmbunătățește funcția hepatocitelor din contul mării fluidității membranare prin reacția de transmetilare și sporește producția antioxidanților (cisteinei și glutatationului). Drept rezultat, se mărește eliminarea radicalilor liberi și a altor metaboliți toxici din hepatocite. Heptralul la început se indică parenteral câte 5-10 (400-800 mg i/v sau i/m) 10-14 zile, apoi în aceeași doză per os (1-2 compr. X 2 ori/zi). Durata tratamentului – nu mai puțin de 3 luni. Preparatul nu se recomandă în azotemie și în primele 6 luni de graviditate.

Medicația hipolipemiantă. Pentru concentrația prea mare de trigliceride în sânge se recomandă *fibrați (gemfibrozil - preparat cu acțiunea lipolitică)* – câte 600 mg/zi, la cei cu nivel al colesterolului crescut se administrează *statine (atorvastatina, simvastatina)* – 10 mg/zi, dar după supravegherea strictă și permanentă din cauza efectelor secundare hepatotoxice.

La pacienții cu diabet zaharat tip I cu insulinorezistență se recomandă biguanide, glitazone de generația a doua (*rosiglitazon, pioglitazon*).

Metode chirurgicale de tratament. Au fost efectuate studii speciale pentru un lot de pacienți cu masa corpului circa 175% de la cea ideală. Acestor persoane li s-a efectuat gastroplastie din cauza obezității. Până la operație SHNA a fost depistată la 73%, peste un an după operație – la 40%; s-a constatat și reducerea modificărilor inflamatorii în ficat. Micșorarea masei corpului timp de un an după gastroplastie s-a determinat la 12-42% pacienți.

Aplicarea anastomozei ileojejunale, în pofida faptului că are loc diminuarea masei corpului, duce la progresarea steatozei și fibrozei în ficat.

EVOLUȚIE. Un ficat gras nu trebuie niciodată neglijat, deoarece:

- celulele multipotente hepatice sunt compromise determinând efecte nefavorabile asupra ficatului și întregului organism;

- modificările de tip steatozic cauzează o susceptibilitate crescută la orice noxă, existând o tendință spre steatonecroză care concură cu o capacitate de regenerare deficitară;
- răspunsul ficatului gras la inflamație este exagerat prin reacție mezenchimală;
- ficatul gras prezintă o îngustare a vaselor intrahepatice cu consecințe asupra hemodinamicii, dar și a fluxului biliar, precum și asupra presiunii portale cu favorizarea hipertensiunii portale.

Factori predictivi pentru prognosticul sever al ficatului gras:

- gradul steatozei;
- gradul obezității;
- diabetul zaharat;
- hipertensiunea arterială;
- sexul feminin;
- vârstă peste 40-50 ani;
- raportul AST/ALT < 1 (pentru NASH);
- valori crescute ale GGTP și a IgA;
- asocierea steatozei cu virusul hepatic C.

Complicațiile steatozei hepatice:

- dezvoltarea fibrozei și cirozei hepatice;
- formarea colestazei intrahepatice cu icter;
- embolizarea grăsoasă;
- compresiunea și obstrucția sinusoidelor cu dezvoltarea hipertensiunii portale și ascitei;
- obstrucția intrahepatică a venei cava inferioară cu apariția edemelor;
- dereglări viscerale cu afectarea creierului, miocardului, pancreasului, unde pot să se acumuleze trigliceridele;
- insuficiența hepatică și renală cu dezvoltarea comei.

PROGNOSTIC. Evoluția steatozei hepatice macroveziculare fără manifestări ale steatohepatitei, de obicei, este relativ benignă. În steatoza microveziculară progresarea afectării hepatice este mai rapidă, prognosticul mai grav. Prognosticul SNHA este mai serios. Supraviețuirea acestor pacienți în timp de 5-10 ani este mai mică versus populația generală de aceeași vârstă. Mortalitatea a fost cauzată mai frecvent de afecțiunea hepatică, decât de cea cardiacă.

PROFILAXIA PRIMARĂ a ficatului gras nonalcoolic:

- promovarea și respectarea unui mod sănătos de viață;
- alimentație rațională, echilibrată;
- lupta cu hipodinamia, evitarea sedentarismului habitual și profesional;
- diagnosticarea persoanelor ce fac parte din grupul de risc: diabet zaharat la rude, obezitate, gută etc.;

- screening-ul biochimic și sonografic anual al persoanelor cu diabet zaharat, obezitate, gută, sindrom metabolic, hiperlipidemii;
- evaluarea biochimică (o dată la 3 luni) la bolnavii cu maladii cronice care utilizează timp îndelungat medicamente (tuberculostatice, glucocorticoizi, estrogeni sintetici, salicilați, tamoxifen, amiodaronă etc.).

PROFILAXIA SECUNDARĂ

În cazul diagnosticării steatozei hepatice, tratamentul este orientat spre înlăturarea factorului etiologic. În cazul obezității – scăderea treptată a masei corporale prin regim alimentar hipocaloric, cu micșorarea cantității de glucide și menținerea cantității echilibrate de proteine și vitamine. Se recomandă administrarea preparatelor hipolipemiante.

În cazul steatozei, cauzate de utilizarea îndelungată a medicamentelor, se solicită anularea administrării lor. Dacă nu este posibil, se va recomanda utilizarea concomitentă a agenților citoprotectori - silimarină, fosfolipide esențiale, acid ursodeoxicolic (choludexan), a agenților antioxidanți etc.

Bibliografie

1. Agrawal S, Bonkovsky HL., *Management of nonalcoholic steatohepatitis: an analytic review.* J Clin Gastroenterol. 2002 Sep; 35(3): 253-61.
2. Bacon BR., *Treatment of nonalcoholic steatohepatitis.* Curr Gastroenterol Rep. 2004 Feb; 6(1): 9.
3. Bonkovsky HL., *Optimal management of nonalcoholic fatty liver/steatohepatitis.* J Clin Gastroenterol. 2003 Mar; 36(3): 193-5.
4. Farrell GC., *Drugs and steatohepatitis.* Semin Liver Dis. 2002; 22(2): 185-94.
5. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH., *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study.* Am J Gastro 2003; 98:2042-2047.
6. <http://www.liverfoundation.org/>, What is NAFLD/NASH? (Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis), The American Liver Foundation, 2003.
7. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, et al., *Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance.* Am J Physiol 285:E906-E916, 2003.
8. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik, *Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis.* Can J Gastroenterol. 2003 Dec; 17(12): 713-718.
9. Kunz E., Kunz HD., *Hepatology principales and practice spinger.* Medizin Verlag Heidelberg 2006.
10. Lavine JE, Schwimmer JB., *Nonalcoholic fatty lever disease in the pediatric population.* In Sanyal AJ, ed. Clinical liver disease, vol. 8. Philadelphia: Elsevier, 2004:549-558.

11. Lieber C.S., Anand B, Dini TJ., et al., *Polyenylphosphatidyleholine (PPC) is beneficial for the treatment of hepatitis C patients*. Hepatology 2005; 42 (7 suppl 1): 659 A.
12. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ et al., *Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis> results of a randomiyed trial*. Hepatology 2004; 39:770-778.
13. Neushwander-Tetri BA, Caldwell SH., *Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference*. Hepatology 2003; 37:1202-1219.
14. Nobili V., Marcellini M., Devita R., Ciampalini P., et al., *NAFLD in children: A prospectiv clinical – pathological study and effect of lifestyles advice*. Hepatology 2006, 44:458-465.
15. Ohbayashi H., *Twelve month chronic administration of polyenephosphagecho-line (EPL) to improving hepatic function of fatty liver patients*. Progr. Med. 2004; 24:1751-1756.
16. Powel Elizabeth E., Jonsson Julie R., Clouston Andrew D., *Fatty liver Accelerates Liver Disease: Steatosis, Co-factor in other liver diseases*. Hepatology, 16 June, 2005
17. Puhl CE, Everhart JE., *Epidemiology of nonalcoholic fatty liver*. In Sanyal A, ed. Clinical liver disease, vol. 8. Philadelphia: elsevier, 2004:501-519.
18. *Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH)*, Melissa Palmer, MD, 2004. www.liverdisease.com,
19. Yakim and Boyer'a, *Hepatology (a textbook of liver disease)* Edit by Boyer T.D., Wright T.L., Manns MP., Saunders Elsevier, USA, 2006 Nash (Brent A. Neushwander Tetri) p. 1031-1063.
20. Lupaşco Iu., Dumbrava V., Groppa L., Maev S., *Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică*. Elaborare metodică. Chişinău, 2007, 65 p.
21. Trifan Anca, Stancu Carol., *Ficat gras non-alcoolic. Steatohepatita non-alcoolică. Gastroenterologie și hepatologie*. Sub redacția Ciurea T., Pascu O., Stancz C. Editura Medicală Bucureşti, 2003, p.777-793.
22. Ивашкин В., *Болезни печени и желчевыводящих путей*. М. 2005, 536 стр.
23. Кляритская И. Л., Польская А. В. Неалкогольные заболевания печени. Крымский медицинский формуляр (Научный практический журнал). Симферополь, 2007, 13, стр.3-35.
24. Шульпекова Ю., *Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение*. Мед. Журнал «Фарматека», 2007, 141, 6 стр. 48-53.

CIROZA HEPATICĂ

Ciroza hepatică este o boală hepatică difuză progresivă, care, din punct de vedere morfologic, se caracterizează prin fibroză difuză și dezorganizare a arhitectonicii ficatului cu formarea nodulilor de regenerare.

Ciroza hepatică este o noțiune morfologică, care include obligatoriu:

- afectarea difuză a ficatului;
- fibroza difuză;
- prezența nodulilor de regenerare.

Ciroza hepatică și fibroza hepatică nu sunt sinonime. De exemplu, fibroza hepatică ereditară sau fibroza hepatică în caz de insuficiență cardiacă nu induce ciroză hepatică, deoarece nu se formează noduli de regenerare. Și invers, transformarea nodulară parțială hepatică nu cauzează ciroză hepatică, întrucât lipsește fibroza difuză.

Ciroza hepatică (CH) este calea finală comună a numeroaselor maladii în evoluția cărora intervine o inflamație activă a ficatului (vezi comp. „Etiologie”).

Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroză hepatică este în creștere continuă. În SUA mortalitatea prin CH a crescut mai semnificativ comparativ cu indicii oricărei alte boli. În țările economic dezvoltate, ciroza hepatică este una dintre cele șase cauze primare de deces.

În Republica Moldova situația este și mai gravă. În localitățile rurale mortalitatea prin CH se situează pe locul 3 printre cauzele de deces. Dacă în anii '80, în Moldova la 100.000 locuitori din cauza CH decedau 60-65 persoane, în prezent – mai mult de 82-84. Aceste cifre depășesc de două-trei ori indicii similari în țările Europei și țările ex-sovietice. Situația gravă are la bază factori multipli, principalii fiind procentul înalt de boli ale ficatului condiționate de alcool și răspândirea largă a infecției virale hepatice.

ETIOLOGIE. Se cunosc mai mult de 20 de patologii care pot evolua până la ciroză, dar sub aspect practic cele mai importante cauze sunt reflectate în tabelul 1.

Tabelul 1

CAUZELE PRINCIPALE ALE CIROZEI HEPATICE

Cauze frecvente

- Hepatite cronice B, C și D ($\approx 25\%$)
- Boală alcoolică a ficatului ($\approx 20-45\%$)
- Criptogene (de etiologie necunoscută) ($\approx 10-40\%$)

Cauze rare ($<10\%$)

- Steatohepatită nonalcoolică ($\approx 10\%$)
- Hepatită autoimună

- Ciroză biliară primară
- Medicamente și substanțe chimice toxice ($\approx 5\%$)

Cauze foarte rare ($\approx 1\%$)

- Hemocromatoză
- Boala Wilson
- Insuficiență de α_1 -antitripsină
- Ciroză biliară secundară (obstrucție extra- sau intrahepatică a căilor biliare)
- Sindromul Budd-Chiari
- Insuficiență severă a ventriculului drept etc.

FACTORI DE RISC. Evoluția CH poate fi progresivă (lent progresivă și rapid progresivă) și stabilă. În literatura contemporană de specialitate există lucrări științifice care indică posibilitatea evoluției regresive a CH, dar totuși posibilitatea regresiei morfologice necesită dovezi în continuare.

Factori de risc în progresarea bolilor hepatice

- Etiologie mixtă a bolii
 - Infecție mixtă virală HBV+HDV, HBV+HCV, HBV+HDV+HCV
 - Infecție+alcool
- Abuz de alcool (>150 g săpt.)
- Sex masculin
- Activitate sporită a procesului inflamator în ficat
- Majorarea nivelului ALT > 2 N
- Depistare tardivă a bolii
- Vârstă înaintată
- Prezența altor patologii concomitente grave
- Administrarea medicamentelor cu potențial toxic pentru ficat sau acțiunea altor substanțe toxice
- Alimentație neadecvată (carență proteică și vitaminică)
- Factori genetici
- Acțiune negativă a mediului ambiant, factori ecologici (aflatoxine)
- Obezitate

Nu este demonstrată corelația între progresarea CH și încărcătura virală sau varianta genotipică a virusului.

CLASIFICAREA CLINICĂ A CH

- După etiologie:
 - virală
 - alcoolică
 - medicamentoasă
 - alta (a se preciza)
 - criptogenă

- După morfologie:
 - micronodulară (noduli parenchimatoși sub 3-5 mm; sunt proprii pentru ciroza alcoolică, obstrucția biliară, hemocromatoză, congestia venoasă de durată a ficatului, boala Wilson etc.)
 - macronodulară (noduli de regenerare peste 5 mm, până la 2-3 cm; sunt specifici pentru afectările virale ale ficatului)
 - mixtă
- După gradul de compensare:
 - compensată
 - subcompensată
 - decompensată
- După activitatea procesului inflamator în ficat:
 - fază activă
 - fază neactivă
 - hepatită acută pe fundal de CH
- După evoluție:
 - stabilă
 - lent progresivă
 - rapid progresivă
- După gradul de hipertensiune portală (vezi comp. corespunzător)

În scopul aprecierii prognosticului CH, au fost propuse diverse scoruri. Cel mai utilizat este scorul Child-Pugh cu modificări (tab. 2). Indicii obținuți se adună și se calculează scorul total care se clasifică: 6-7 puncte – clasa A; 8-11 puncte – clasa B; ≥ 12 puncte – clasa C.

Tabelul 2

CLASIFICAREA PROGNOSTICĂ CHILD-PUGH

Manifestări	Scor		
	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 mmol/l	35-50 mmol/l	>50 mmol/l
Protrombină	$>50\%$	40-50%	$<40\%$
Varice esofagiene	Până la 2 mm	3-4 mm	> 5 mm

Severitatea cirozei hepatice după scorul Child-Pugh corelează cu indicii de supraviețuire a bolnavilor: durata supraviețuirii pentru clasa A este în medie de 6-7 ani, pentru clasa C – < 1 an.

TABLOUL CLINIC al CH depinde de gradul de compensare a bolii (fig. 1, tab. 3). 40% pacienți cu CH compensată nu prezintă acuze și CH se stabilește „ocazional”, în timpul examenului clinic, paraclinic sau în timpul unei interven-

ții chirurgicale abdominale. Simptomatologia cirozelor hepatice este determinată de două mari consecințe ale restructurării morfologice: reducerea parenchimului hepatic și prezența hipertensiunii portale.

Astenie, reducerea potențialului de lucru, fatigabilitate, labilitate emoțională, insomnie, dispoziție suprimată, scăderea capacității de concentrare, cefalee – toate aceste semne fac parte din *sindromul astenovegetativ*, prezența căruia poate indica dereglarea funcției hepatice.

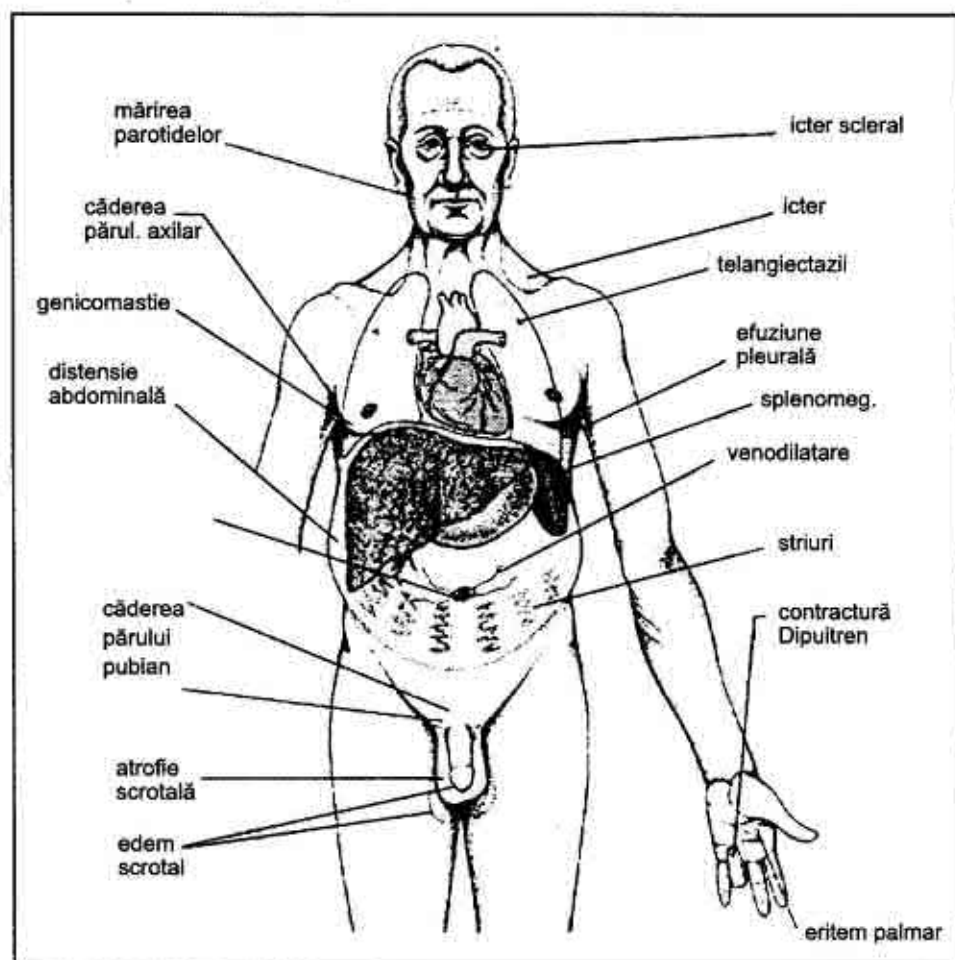


Fig. 1. Tabloul clinic al cirozei hepatice

Pentru pacienții cu CH este proprie starea *de subnutriție*, ce se manifestă prin reducerea masei țesutului muscular și celui adipos.

Dureri surde în hipocondrul drept, senzații de greutate, compresiune în această zonă, de obicei, sunt condiționate de reacția capsulei ficatului la extinderea provocată de hepatomegalie. Uneori aceste acuze apar din cauza inflamației capsulei, a aderențelor dintre tunica fibroasă și peritoneul parietal.

Reducerea poftei de mâncare, grețuri, mai rar vomă, eructații, senzații de greutate și de plenitudine în epigastru, intoleranța alimentelor grase, balonarea abdomenului, constipații, intoleranța alcoolului și a fumului de țigară formează *sindromul dispeptic*, care deseori este prezent la pacienții cu ciroze hepatice.

La examenul obiectiv poate fi constatat *icterul*, mai caracteristic pentru ciroza biliară primitivă și pentru fazele finale sau de acutizare în cirozele de etiologie virală și alcoolică. Icterul este însoțit de *prurit cutanat* în caz de colestază. Apariția pruritului este legată de creșterea nivelului de acizi biliari în sânge și de iritarea ulterioară a receptorilor cutanați.

Culoarea tegumentelor poate fi modificată – culoare de bronz, cute palmare întunecate, hiperpigmentația regiunilor axilară, inghinală, lombară în cadrul hemocromatozei (depozitarea melaninei și hemosiderinei). În boala Wilson pielea capătă o culoare argintie (surie-bronz sau sur-albăstrie). Pe tegumente pot apărea *xantome*, situate intradermal, care se localizează pe pleoape (*xantelasme*), pe mâini, coate, genunchi, plante, fese, în axile. Proveniența lor se explică prin hiperlipidemie, hipercolesterolemie, caracteristice pentru ciroza biliară primitivă și colangita primară sclerozantă.

Steluțele vasculare, eritemul palmar și plantar, unghiile albe, pielea „de pergament”, care are aspect îmbătrânit, zbârcit, este uscată, atrofică, de culoare gălbuie, *limba netedă și roșie, buze roșii, netede, „de lac”* sunt caracteristice pentru ciroza hepatică.

Venele dilatate ale peretelui abdominal anterior reprezintă anastomoze între sistemul venos portal și cel al venelor cave inferioară și superioară. Anastomozele din jurul ombilicului au denumirea de *„capul meduzei”*.



Fig. 2. Efuziune pleurală în ascită (simptom caracteristic pentru 60% dintre bolnavii cu CH decompensată)

Ascita este o manifestare vizibilă a hipertensiunii portale (în 40% cazuri) și a lezării parenchimului hepatic. În cazurile de compresiune a venei cave inferioare, în afară de ascită, se observă și edemul membrilor inferioare și al scrotului. În caz de ascită pronunțată frecvent se atestă efuziune pleurală, mai des – în dreapta (fig. 2).

Manifestările hemoragice: epistaxis, gingivoragii, erupții peteșiale, echimoze, hematoame subcutanate, hemoragii gastrointestinale, hemoroidale sunt cauzate de tulburările de coagulare. Suferința hepatocitară severă determină insuficiența sintezei

factorilor de coagulare în ficat, care, în asociere cu trombocitopenia în cadrul hipersplenismului și cu fibrinoliza crescută, duce la manifestări hemoragice.

Mirosul hepatic (foetor hepaticus) se simte la respirația pacientului. La fel miroase și transpirația, urina, masele vomitive ale bolnavului. Cauza mirosului hepatic este disbalanța aminoacizilor din cadrul patologiei hepatice severe, cu acumularea aminoacizilor aromatici și a produsului metabolismului proteic – metilmercaptanului. În caz de comă hepatică endogenă, mirosul poate fi comparat cu cel al ficatului proaspăt, iar în caz de comă hepatică exogenă – cu mirosul de sulf sau fructe răscoapte.

Tulburări endocrine: reducerea libidoului, dereglări ale ciclului menstrual, impotență, disfuncție a glandei tiroide, ginecomastie, atrofie testiculară, caracteristice pentru ciroza hepatică, sunt cauzate de insuficiența sintezei hormonilor în ficat și de hiperestrogenemia secundară.

Tulburări psihoneurologice: reducerea memoriei, tulburarea ritmului de somn, comportament neadecvat, dezorientare în timp și în spațiu, precomă, comă – sunt semne ale encefalopatiei hepatice.

Prin **palpație și percuție** este posibilă depistarea semnelor caracteristice pentru CH: mărirea sau, în stadiile avansate, micșorarea dimensiunilor ficatului, schimbarea formei, consistența dură cu suprafața nodulară și marginea ascuțită a organului. Splenomegalia, întâlnită la majoritatea pacienților cu CH este cauzată de hipertensiunea portală și de hiperplazia sistemului reticulohistiocitar.

Diverse **afectări ale organelor digestive** sunt caracteristice pentru CH: boală de reflux gastroesofagian cu sau fără esofagită de reflux, gastropatie hipertensiv-portală, ulcer gastric sau duodenal, pancreatită cronică cu insuficiența funcției exocrine, pancreatită acută, litiază biliară etc.

În caz de CH decompensată, predomină simptomatologia caracteristică pentru sindroamele de insuficiență hepatocelulară, de hipertensiune portală, de encefalopatie și altele mai rar întâlnite (hepatorenal, hepatopulmonar). Caracterizarea clinică a acestor sindroame este prezentată în compartimentele corespunzătoare.

Tabelul 3

SIMPTOME POSIBILE ÎN CIROZA HEPATICĂ

Acuze

- | | |
|----------------------------------|--|
| o astenie, oboseală precoce | o hemoragii nazale și gingivale |
| o scădere ponderală | o manifestări cutaneo-mucoase hemoragipare |
| o anorexie | o impotență |
| o dispepsie | o dereglări de somn, apatie, anxietate, iritabilitate etc. |
| o dureri abdominale și meteorism | |
| o urină hipercromă | |

Date clinice

- o subicter, icter
- o «steluțe vasculare»
- o eritem palmar și/sau plantar
- o circulație colaterală abdominală, „caput meduzae”
- o ginecomastie, alopeție
- o hipotonie
- o hepatomegalie sau reducerea dimensiunilor ficatului
- o splenomegalie
- o ascită
- o dereglări psihice și intelectuale (euforie, reducerea memoriei, criticii etc.)

Date paraclinice

- o anemie normocitară
- o leucopenie și/sau trombocitopenie
- o hipoprotrombiremie
- o hiperbilirubinemie
- o hipoalbuminemie
- o creștere ALT și/sau AST
- o prezența markerilor infecției virale (HBsAg, anti-HBcor, HBcAg, anti-HCV, anti-HDV etc.)
- o ultrasonografice: hepatomegalie sau micșorare a dimensiunilor ficatului, mărirea diametrului v. portae și al v. lienalis, splenomegalie, modificări difuze ale parenchimului hepatic
- o endoscopice (FGDS): varice esofagiene și/sau gastrice, gastropatie portală

COMPLICAȚIILE CIROZEI HEPATICE. Progresarea hipertensiunii portale și insuficienței hepato-celulare determină apariția și evoluția complicațiilor: ascitei, ascitei-peritonitei, hemoragiilor din varice, encefalopatiei hepatice, sindromului hepato-renal și hepato-pulmonar, care sunt reflectate în compartimente corespunzătoare.

DIAGNOSTICUL. În 40% cazuri bolnavii cu CH compensată nu prezintă acuze și nu se adresează la medic. Din această cauză depistarea precoce a patologiei hepatice necesită o tactică activă.

Diagnosticul CH compensate se stabilește morfologic, în baza datelor histologice. Examenul histologic al biopsatului este „standardul de aur” pentru diagnosticul de CH. În caz de CH decompensată (prezența semnelor clinice, de laborator și instrumentale ale sindroamelor de insuficiență hepato-celulară și/sau de hipertensiune portală), diagnosticul poate fi stabilit fără examen histologic.

Hemoleucograma poate evidenția:

- Anemie normocromă normocitară datorată hipersplenismului.
- Anemie macrocitară prin tulburări în metabolismul folaților (așa cum se întâlnește în ciroza etanolică). Alcoolul determină o scădere a absorbției intestinale a folaților și a vitaminei B₁₂ cu reducerea rezervelor hepatice ale acestora și instalarea în timp a anemiei macrocitare sau megaloblastice.
- Anemie microcitară prin deficit de fier, ca urmare a pierderilor de sânge repetate, în cantitate mică, determinate de leziuni gastroduodenale, asociate frecvent CH sau ca urmare a hemoragiei digestive superioare din varicele esofagiene sau gastrice.

- Anemie hemolitică, mai des în caz de CH în urma evoluției HAI.
- Leucocitoza poate fi întâlnită în hepatitele acute alcoolice asociate cirozelor hepatice, în infecțiile supraadăugate sau ca manifestare paraneoplazică în carcinoamele hepatocelulare, ce pot apărea în evoluția CH.
- Leucopenia este de cele mai multe ori expresia hipersplenismului, dar poate fi cauzată și de efectul supresor asupra măduvei hematogene, exercitat de virusurile hepatice.
- Numărul trombocitelor poate fi scăzut (hipersplenism) sau crescut (trombocitoze reactive la sângerările digestive mici și repetate).

Testele biochimice, ce reflectă sindromul de citoliză, de colestază și imuno-inflamator atestă suferința hepatică cronică și concretizează activitatea procesului patologic în ficat. Pentru CH cele mai informative sunt testele biochimice care reflectă deficiențele funcționale ale ficatului, îndeosebi – deficiențele de sinteză: *sindrom hepatopriv*. Hipoalbuminemia, scăderea indexului protrombinic și a colinesterazei serice sunt cele mai utilizate.

Ecografia abdominală este una dintre explorările imagistice cele mai utilizate în diagnosticul bolilor hepatice prin evidențierea nu numai a modificărilor de la nivelul parenchimului hepatic, dar și a semnelor de hipertensiune portală. Pentru CH sunt caracteristice: reflexivitatea neomogenă a parenchimului ficatului; majorarea sau micșorarea (în stadiile avansate) dimensiunilor ficatului, majorarea dimensiunilor venei porte și venei splenice, splenomegalia, ascita.

Ecografia Doppler permite nu numai măsurarea diametrului vaselor din hilul splinei, dar și stabilirea vitezei și volumului fluxului sangvin prin vena portă și lienală, prin artera hepatică.

Endoscopia digestivă superioară reprezintă metoda de elecție pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală (varice esofagiene și gastrice, gastropatie portal-hipertensivă etc.). La examinarea endoscopică se concretizează extinderea varicelor (în treimea inferioară, până în treimea medie sau superioară) și semnele de risc înalt de hemoragie din varice: petele roșii, dilatații hematochistice, care reprezintă indicații pentru tratament endoscopic: scleroterapia sau ligaturarea varicelor.

Examenul radiologic baritat, de asemenea, permite vizualizarea varicelor esofagiene sau gastrice cu sensibilitatea mai mică (varice gr. II și III).

Scintigrama hepato-splenică cu izotopii de Au sau Tc⁹⁹ poate orienta diagnosticul de ciroză prin: captare redusă a izotopului la nivelul ficatului, lipsa captării polului inferior al lobului drept, majorarea dimensiunilor splinei captante și uneori captări extrahepato-splenice (la nivelul celulelor sistemului reticulo-endotelial din măduva osoasă etc.).

Paracenteza cu examinarea lichidului ascitic se folosește pentru precizarea etiologiei ascitei, diagnosticul diferențial cu tuberculoza abdominală, canceromatoză etc. sau pentru excluderea/confirmarea peritonitei bacteriene.

Biopsia ficatului cu examenul histologic al biopatului – standardul „de aur” pentru diagnosticul CH compensate. Examenul histologic facilitează stabilirea diagnosticului desfășurat al CH (sugerează etiologia, activitatea inflamatorie, gradul necrozei și stadiul procesului fibrotic) și, de asemenea, este utilă pentru aprecierea tacticii de tratament adecvate, a prognosticului maladiei.

Laparoscopia poate fi efectuată pentru confirmarea diagnosticului de CH atunci când lipsesc semnele clinice de hipertensiune portală (ascită, circulație colaterală) și nici metodele neinvazive nu permit diagnosticul de certitudine. Aspectul macroscopic al ficatului cirotic este foarte caracteristic: suprafața neregulată, microgranulată (CH micronodulară) sau cu noduli mari peste 3 mm (CH macronodulară), dimensiunile ficatului micșorate (ficat atrofic) sau majorate (ficat hipertrofic), consistența dură.

Laparoscopia se efectuează pentru diagnostic diferențial în caz de suspecție la tuberculoză, sarcoidoză, cancer primar sau metastatic, boli parazitare, ascită de etiologie neclară, icter și colestază cu cauză neidentificată, hepato- și splenomegalii de etiologie neidentificată, în cazurile de diagnostic dificil al bolii vezicii biliare, al febrei de genă necunoscută, suspecție la adenom, limfom, hemangiom, în boli de sistem, limfogranulomatoză, anomalii de dezvoltare a ficatului.

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară sunt utile pentru aprecierea dimensiunilor, densității parenchimului, structurii, formei ficatului, evidențierea formațiunilor de volum (tumori, chisturi, abcese, echinococoză, lipoame, hemangioame, hematoame etc.). TC și RMN sunt mai sensibile pentru diagnosticul CH comparativ cu ecografia, dar sunt mai costisitoare.

Metodele și algoritmiile de diagnostic pentru pacienți cu sindroame-complicații ale CH decompensate sunt descrise în compartimentele corespunzătoare („Insuficiența hepatică cronică”, „Hipertensiunea portală”, „Encefalopatia hepatică” etc.).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL. Se impune în primul rând diferențierea față de hepatitele cronice. Afirmarea suferinței hepatice cronice difuze în asociere cu insuficiența hepatocelulară cronică (sindrom astenic avansat, fetor hepatic, encefalopatie hepatică, sindrom hemoragic, amenoree, hipogonadism, impotență, ginecomastie, protrombină < 50%, albumină < 35 g/l, bilirubină > 35 mmol/l) și/sau cu sindrom de hipertensiune portală (splenomegalie, dilatarea venelor parietale abdominale, „capul meduzei”, varice esofagiene sau gastrice, gastropatie portal-hipertensivă, v. portă > 12 mm, v. lienalis > 10 mm, ascită etc.) sunt caracteristice CH.

Palparea ficatului în caz de CH constată fermitatea și, mai ales, marginea ascuțită a organului.

CH fără insuficiență hepatică semnificativă și/sau fără semnele definitive de hipertensiune portală poate reprezenta un caz dificil pentru diagnosticul diferențial, care necesită examinarea mai detaliată, inclusiv USG Doppler, TC, RMN și metode invazive (laparoscopia, PBH). Metoda cea mai informativă de diferențiere

re rămâne puncția hepatică cu examinarea histologică a biopsatului, care evidențiază fibroză avansată cu noduli de regenerare.

Diagnosticul diferențial al afecțiunilor care evoluează cu hipertensiune portală, ascită, encefalopatie și nu sunt cauzate de CH este reflectat în compartimentele corespunzătoare.

TRATAMENTUL CH depinde de etiologie, de gradul de activitate al procesului inflamator în ficat și de prezența sau de lipsa complicațiilor bolii.

În stadiul compensat se recomandă munca cu efort minim. Se exclude surmenajul fizic și psihic, se recomandă odihnă scurtă în timpul zilei. Se renunță la medicamentele hepatotoxice, extractele hepatice, fizioterapia cu încălzirea regiunii ficatului, tratamentul balnear.

Se recomandă alimentația rațională, cu evitarea meselor abundente, fracționată de 4-5 ori/zi (masa nr. 5 după Pevzner). Se recomandă renunțarea strictă la consumul de alcool. Din rație se exclud produsele ce stimulează producția de bilă, prin aceasta „iritând” ficatul (substanțe extractive, acizi organici, produse bogate în uleiuri eterice, mâncarea prăjită, cu conținut de produse ale dezintegrării incomplete a grăsimilor, lipide saturate, cele bogate în colesterol și purine). Însă limitarea grăsimilor nu trebuie să fie abuzivă. Dieta se completează cu fructe și legume, asigurând astfel tranzitul intestinal normal și eliminarea colesterolului cu masele fecale. Rația va conține: proteine – 80-100 g, lipide – 70-80 g, glucide – 350-450 g.

În caz de CH decompensată cu encefalopatie hepatică, ascită etc. sunt indicate diete speciale, descrise în protocoalele clinice corespunzătoare.

În caz de CH de etiologie virală, cu semne de replicare activă a virusului, poate fi administrat *tratamentul etiologic antiviral* (tab. 4).

Tabelul 4

TRATAMENT ANTIVIRAL ÎN CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ

Ciroza hepatică de etiologie HBV/HDV		
Ciroză compensată (Child-Pugh A)	Interferon recombinant $\alpha 2\beta$ sau $\alpha 2a$ sau	5-10 mlnUI \times 3ori/săpt. sau 3-5 mlnUI zilnic, 24-48 săptămâni
	Interferon pegylat $\alpha 2\beta$ sau $\alpha 2a$ sau	0,5-1,5 mkg/kg/săpt., 24-48 săptămâni 90-180 mkg/săpt., 24-48 săptămâni
	Lamivudină sau	50-100 mg/zi, 48-52 săptămâni
	Adefovir sau Entecavir	5-10 mg/zi, 48-52 săptămâni 0,5 mg/zi, 52-96 săptămâni
Ciroză decompensată (Child-Pugh B)	Lamivudină sau	50 mg/zi, 48-52 săptămâni
	Adefovir sau Entecavir	5 mg/zi 48-52 săptămâni 0,5 mg/zi, 52-96 săptămâni

Continuarea tab. 4

Ciroza hepatică de etiologie HCV		
Ciroză compensată (Child-Pugh A)	Interferon pegylat $\alpha 2\beta$ și Ribavirin sau	1,5 mkg/kg/săpt. 800-1200 mg/zi, 24-48 săptămâni
	Interferon pegylat $\alpha 2\alpha$ și Ribavirin sau	180 mkg/săpt. 800-1200 mg/zi, 24-48 săptămâni
	Interferon recombinant $\alpha 2\beta$ sau $\alpha 2\alpha$ și Ribavirin	3-5 mln \times 3 ori/săptămână sau 3 mln/zilnic 800-1200 mg/zi, 24-48 săptămâni
Ciroză decompensată (Child-Pugh B)	Interferon recombinant $\alpha 2\beta$ sau $\alpha 2\alpha$ și Ribavirin sau	1,5 mln \times 3 ori/săptămână 600-800 mg/zi, timp îndelungat
	Interferon pegylat $\alpha 2\beta$ și Ribavirin sau	0,5 mkg/kg/săpt. 600-800 mg/zi, timp îndelungat
	Interferon pegylat $\alpha 2\alpha$ și Ribavirin	90 mkg/ săpt. 600-800 mg/zi, timp îndelungat

Aprecierea necesității și inițierea tratamentului antiviral se efectuează în secțiile specializate conform indicațiilor expuse în capitolele „Hepatita cronică B” și „Hepatita cronică C”.

Actualmente, în practica medicală pentru pacienți hepatici se folosesc mai mult de 600 de preparate medicamentoase, majoritatea fiind, cu regret, ineficiente. Uneori medicamentele fitoterapeutice și homeopatice conțin alcool sau substanțe hepatotoxice, fie și în doze minime, ceea ce poate fi dăunător pentru pacientul cu CH.

În caz de CH cu semne de activitate a procesului inflamator în ficat, se recomandă *pentoxyphillin* și *silimarine*, care au efect dovedit hepatoprotector și antifibrotic. Eficacitatea altor „hepatoprotectoare” pentru evoluția și prognosticul bolii nu este confirmată.

În caz de CH cu sindrom de colestază, se recomandă tratament cu *acid urso-deoxicolic* (*Ursofalk*, *Ursosan*), 5-15 mg/kg masă corp., timp de 2-3 luni și mai mult sau/și tratament cu *ademetionină* (*Heptral*), 400-1600 mg/zi.

Corticosteroizii sunt utilizați în tratamentul CH de etiologie autoimună și în caz de hepatită acută etilică pe fond de CH.

Din categoria antioxidanților sunt utilizate vitaminele A, E și C. Ele au efecte favorabile mai ales în caz de CH în finalul steatohepatitei nonalcoolice.

Vitaminoterapia (vitamine gr. B, acid nicotinic, acid folic) are sens atunci când se constată deficite corespunzătoare, mai ales în caz de intoxicații cronice alcoolice sau în sindrom de malabsorbție de diferită geneză.

În patologia hepatică gravă se reduc dozele de preparate medicamentoase, mai ales la necesitatea uzului sistematic.

Eficacitatea *fizioterapiei* în CH nu este dovedită, dar metodele cu încălzirea regiunii ficatului sunt contraindicate.

Tratamentul sindroamelor ce caracterizează CH decompensată este expus în compartimentele respective.

Controlul medical al pacienților cu CH. Bolnavii cu CH compensată necesită control medical activ pentru diagnosticarea precoce și tratamentul adecvat al complicațiilor CH. În cazul depistării semnelor de decompensare a CH, se recomandă tratament în staționar.

Tratamentul profilactic antibacterian este indicat în caz de necesitate a intervenției chirurgicale, inclusiv stomatologice. Se administrează *ampicilină* sau *cefalosporine* cu o zi înainte de intervenție, în doze terapeutice medii, timp de 5 zile.

Bibliografie

1. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov.
2. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
3. Chronic hepatitis B infection. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
4. Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline. Hepatology, Vol.45, N 2, 2007, p.507-539
5. Falck-Ytter Y., Mc.Cullough A.j., *Cirrhosis*. American College of Physicians. PIER, Physicians Information and Education Resource, 2006.
6. Iredale, John P., *Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments*. BMJ. 327: 143-147, 2005
7. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
8. Management of hepatitis C., *A national clinical guidelines*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006
9. Saller, Reinhard I. Meier, Remy 2. Brignoli, Reto 3., *The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases*. Drugs. 61(14):2035-2063, 2001.
10. Schuppan Detlef; Porov Yury., *Hepatic fibrosis: From bench to bedside* [Conference Proceedings].J. Gastr. And Hep. Vol. 17 Sup. 3, December 2002, p S300-S30. Cohrain Library - www.ovid.com.
11. Treatment of Esophageal Varices. OMGE Practice Guideline, may 2003, CD
12. Гастроэнтерология 2006-2007. Клинические рекомендации. Ред. Ивашкин В.Т., Москва, 2006, стр. 123-144.

INSUFICIENȚA HEPATICĂ CRONICĂ

Insuficiența hepatică (IH) reprezintă un sindrom care se dezvoltă în cadrul maladiilor hepatice acute sau cronice, mecanismul patogenetic principal al căruia constă în insuficiența hepatocelulară și/sau hipertensiunea portală.

Factori declanșatori. Insuficiența hepatică evoluează (rapid progresează), de regulă, sub acțiunea factorilor declanșatori (*tab. 1*). În aceste cazuri, insuficiența hepatică este reversibilă, cu excepția stadiului terminal al bolii.

Tabelul 1

FACTORI DECLANȘATORI AI INSUFICIENȚEI HEPATICE

- Infecții
 - o ale sistemului respirator
 - o ale sistemului urinar
 - o peritonită bacteriană spontană
- Hemoragii
 - o din varice esofagiene sau gastrice
 - o din eroziuni și ulcere ale mucoasei tractului gastrointestinal
 - o metroragii etc.
- Consum de alcool
- Abuz de proteine de origine animală
- Administrare de preparate sedative
- Administrare de preparate hepatotoxice
- Tratament diuretic masiv
- Paracenteză cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari, fără transfuzii compensatorii
- Intervenții chirurgicale
- Evoluție progresivă a maladiei hepatice (de exemplu, reactivarea infecției virale, dezvoltarea hepatocarcinomului)

TABLOUL CLINIC al IH nu depinde de etiologia și de caracterul maladiei ficatului: în CH de etiologie virală, alcoolică, autoimună etc. tabloul clinic este similar. Este caracteristică asocierea semnelor insuficienței hepatocelulare și a hipertensiunii portale (*tab. 2*).

Tabelul 2

TABLOUL CLINIC AL INSUFICIENȚEI HEPATICE CRONICE

- Sindrom astenic avansat: astenie, oboseală nemotivată, dereglări de somn, labilitate emoțională etc.
- Sindrom dispeptic în progresie: inapetență, grețuri, meteorism etc.
- Encefalopatie hepatică (este expusă în capitolul corespunzător)

- Apariție sau progresare a sindromului icteric: icter tegumentar, scaun decolorat, urină hiperchromă
- Faetor hepaticus (miros hepatic)
- Sindrom hemoragipar: hemoragii nazale și gingivale, hematoame subcutanate, erupții hemoragice, hemoragii digestive etc.
- Febră
- Manifestări endocrine: amenoree, hipogonadism, impotență, ginecomastie
- Manifestări cardiovasculare: tahicardie, hipotonie arterială, creșterea debitului cardiac
- Hipertensiune portală (este expusă în capitolul corespunzător)

Progresarea insuficienței hepatocelulare se manifestă prin dezvoltarea comei hepatice (tab. 3).

Tabelul 3

TIPURI DE COMĂ HEPATICĂ

- **Coma hepatică endogenă (veritabilă)** se dezvoltă ca rezultat al necrozelor masive ale parenchimului hepatic; de obicei, apare în hepatitele acute virale, toxice, medicamentoase.
- **Coma hepatică exogenă (porto-sistemică)** este condiționată de prezența șunturilor porto-cave.
- **Coma hepatică mixtă** apare în urma necrozelor masive ale parenchimului hepatic la bolnavii cu CH cu anastomoze porto-sistemice; de obicei, în prezența procesului patologic hepatic activ.
- **Coma pseudohepatică (electrolitică)** se dezvoltă la bolnavii cu CH pe baza tulburărilor electrolitice (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatriemie), de regulă, este prezentă alcaloza metabolică, condiționată de hipokaliemie, care favorizează pătrunderea amoniacului în celulele SNC.

Starea de **hipotensiune arterială** este proprie IH ca rezultat al scăderii rezistenței vasculare periferice, care se agravează în caz de infecție asociată (pneumonie, peritonită etc.) și endotoxinemie.

Insuficiența respiratorie evoluează în IH din cauza diferitor factori: șunturile arteriovenoase funcționale intrapulmonare în cadrul sindromului hepatopulmonar, edemul pulmonar, sindromul de stresă a adultului, hidrotoraxul asociat ascitei, infecțiile pulmonare.

Insuficiența renală evoluează prin două tipuri de patogenie:

- tip funcțional, prerenal – sindromul hepatorenal – insuficiența renală potențial reversibilă, funcțională, fără leziunile morfologice;
- tip organic – necroză acută tubulară – în sepsis, în insuficiență severă poliorganică, în CID, consecință a acțiunii medicamentelor cu potențial nefrototoxic (aminoglicozide, furosemid etc.).

Tulburările de coagulare cauzate în CH de insuficiența sintezei hepatice a factorilor de coagulare, în caz de IH severă progresează datorită fibrinolizei ca rezultat al coagulării intravasculare diseminate.

Astfel, evoluția progresivă a IH determină instalarea **insuficienței poliorganice** cu următoarele manifestări: hipotensiune, edem pulmonar, necroză acută tubulară și CID.

DIAGNOSTICUL insuficienței hepatice la pacienții cu maladii cronice ale ficatului, de regulă, nu este complicat. Diagnosticul se stabilește pe baza semnelor caracteristice expuse în tabelul 9.

Teste de laborator, care confirmă diagnosticul de IH sunt:

- scăderea progresivă a indexului protrombinic sau timpului protrombinic;
- scăderea progresivă a albuminei serice;
- creșterea bilirubinei serice.

În caz de insuficiență hepatică progresivă la pacienții cu CH este oportună depistarea factorilor declanșatori: diagnosticarea hemoragiilor digestive, a infecțiilor, a dereglărilor electrolitice etc. (vezi tab. 8).

TRATAMENTUL pacienților cu insuficiență hepatică se efectuează în condiții de staționar. În caz de IH, diagnosticată pentru prima dată, se recomandă tratament în secție specializată (gastroenterologie, hepatologie a spitalului raional sau republican) pentru elaborarea tacticii optime de tratament, inclusiv tratament chirurgical, în caz de necesitate.

Pentru prevenirea catabolismului proteic endogen rația calorică trebuie să fie 1500-2000 de kilocal./zi prin alimentație orală, prin sonda nazogastrică sau parenterală. Alimentația prin sondă nazogastrică **cu amestecuri speciale** asigură necesarul energetic, proteic, glucidic, lipidic și de minerale. Se începe alimentația cu porții mici-30 ml/oră, crescându-le cu 10 ml la fiecare 6 ore, până la 125 ml/oră. Se cunosc următoarele amestecuri pentru bolnavii hepatici: Nutrihep (Nestle), Frezubip-hepa (Frezenius-Cabi, Germania), cu conținut minim, doar 2%, de aminoacizi aromatici și conținut majorat (până la 50%) de aminoacizi cu lanț ramificat, care sunt recomandate mai ales pacienților cu insuficiență hepatică și encefalopatie hepatică.

Ingredientele pentru alimentație parenterală:

- Glucoza (soluție de 20-60%) se utilizează cu scop energetic (4 kcal/1g);
- Emulsiile lipidice de asemenea reprezintă substraturi energetice. Trigliceridele cu lanț mediu duc la restabilirea funcției hepatocitelor, măresc viteza de utilizare a trigliceridelor, asigurând eliminarea energiei.
- Aminoacizii asigură 4 kcal/g. O particularitate a soluțiilor de aminoacizi pentru bolnavii cu IH este cantitatea redusă de aminoacizi aromatici (fenilalanină, tirozină) și a metioninei, dar cu creșterea conținutului de arginină (6-10 g/l) și a aminoacizilor esențiali cu lanț ramificat (valina, leucina, izoleucina - 43,2 g/l). Cantitatea de arginină se va mări pentru

asigurarea ciclului ureei, astfel activându-se detoxicarea amoniacului în ficat, cu preîntâmpinarea hiperamoniemiei. Aminoacizii cu lanț ramificat vor reduce manifestările encefalopatiei hepatice. La astfel de soluții se referă Aminosteril N-hepa, Aminoplasmal- Hepa, Hepasol Neo etc.

Tratamentul IC prevede următoarele măsuri:

- înlăturarea sau corectarea factorilor declanșatori și a consecințelor lor:
 - combaterea hemoragiei și corectarea dereglărilor hemodinamice (vezi comp. „Hemoragii din varice esofagiene”);
 - tratamentul infecțiilor (*ampicilină, cefalosporine gen. III, amoxicilină-acid clavulonic, metronidazol*);
 - corectarea terapiei diuretice (vezi comp. „Ascita”);
 - limitarea proteinelor în alimentație până la 20-40 mg/zi (vezi comp. „Encefalopatie hepatică”);
 - evitarea preparatelor sedative și hepatotoxice;
 - abținerea strictă de la alcool;
- tratamentul sindroamelor CH decompensate:
 - al encefalopatiei hepatice;
 - al hipertensiunii portale;
 - al ascitei etc. (vezi comp. corespunzătoare);
- tratamentul simptomatic și de substituție (de exemplu, vitamine în CH alcoolică).

În caz de insuficiență hepatică gravă, de dezvoltare a comei hepatice, tratamentul se efectuează în secțiile de terapie intensivă (*tab. 4*).

Tabelul 4

TRATAMENTUL INTENSIV ÎN INSUFICIENȚA HEPATICĂ SEVERĂ

Măsuri generale	Repaus la pat în poziție „head-up” (30-40°); monitoring al TA, pulsului, diurezei etc.; cateterizarea venei centrale; sondă nazogastrică; clisme evacuatoare
Alimentație parenterală	Perfuzii i/v sol. de glucoză, emulsii lipidice, aminoacizi (aminosteril N-Hepa), vitamine (în special, în etiologie alcoolică)
Monitoring și corecție a echilibrului electrolitic	Perfuzii i/v sol. K, Na, Ca, Mg
Monitoring și corecție a glicemiei	Perfuzii i/v sol. de glucoză în hipoglicemie În hiperglicemie – insulină
Corecția hipoalbuminemiei	Perfuzii i/v de albumină, aminoacizi (aminosteril N-Hepa)

Continuarea tab. 4

Reducerea hiperamoniemiei Diminuarea producerii de amoniac în tubul digestiv	Lactuloză 30-120 ml/zi per os sau în clisme Metronidazol, ciprofloxacina, rifaximină în doze terapeutice medii
Stimularea metabolizării tisulare a amoniacului	Aspartat de ornitină(Hepa-Merz) perfuzii i/v 20-40 g/zi, 5 g/oră, apoi per os 18 g/zi Ornitiin- α -cetoglutareat (Ornicetil) perfuzii i/v 15-25 g/zi sau i/m 2-6 g/zi Hepasol 500 ml perfuzii i/v Ademetionină (Heptal) i/v Acid glutamic în perfuzii i/v sol. 1% 300-500 ml.
Profilaxia hemoragiilor din leziunile eroziv-ulceroase ale mucoasei tubului digestiv	Antagoniștii receptorilor H ₂ -histaminici (famotidină i/v sau per os) Inhibitorii pompei protonice (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol)
Corecția coagulopatiei	Plasmă proaspăt congelată
Tratamentul antibacterian în caz de infecție concomitentă (pneumonică, peritonită etc.) sau risc înalt al infecției	Ampicilină, amoxicilină+acid clavulonic, cefalosporine, metronidazol
Corecția hipertensiunii portale	Vezi capitolul corespunzător

Pentru ameliorarea funcției de detoxicare au fost proiectate diverse *sisteme suportive hepatice extracorporeale* începând cu hemodializa și plasmafereza și terminând cu sisteme biologice și bioartificiale hibride, în care detoxicarea se realizează cu ajutorul hepatocitelor umane sau xenogenice (porcine etc.) și a absorbantilor (albumină, cărbune etc.). Dintre sistemele de detoxicare nonbiologice cele mai eficiente sunt: sistemul de dializă cu albumină MARS (Molecular Absorbents Recirculating System), sistemele bazate pe principiul epurării prin hemodiabsorbție BiologicDT și prin hemodiabsorbție asociată plasmaferezei BiologicDTPF. Cu toate că sistemele suportive hepatice sunt eficiente pentru detoxicare, mai ales în cazuri de IH acută, ele au dezavantajele principale – absența sau potențial redus de susținere a funcțiilor hepatice de sinteză și de metabolizare. Astfel, cea mai eficientă metodă de tratament în IH cronică severă este *transplantul hepatic ortotopic*.

CONTROLUL MEDICAL asupra pacienților cu IH se efectuează activ, nu mai rar decât 1/lună. Metodele de examinare și tactica de tratament la acești pacienți depind de caracterul complicațiilor CH și sunt expuse în capitolele respective.

Bibliografie

1. *American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests.* National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
2. *American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C.* National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov.
3. *Chronic hepatitis B infection.* National Guideline Clearinghouse, 2007
4. *Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline.* Hepatology, Vol. 45, N 2, 2007, p. 507-539
5. Dumbrava Vlada-Tatiana., *Bolile ficatului.* Vol. 1., Chișinău, 2003, 330 p.
6. Freeman-A-J, Law-M-G, Kaldor-J-M, Dore-G-J. *Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection.* Journal of Viral Hepatitis, 2003, Vol/Iss/Pg. 10 /4 (285-293), ISSN: 1352-0504.
7. Grigorescu M., *Tratat de Hepatologie,* Ed.Medicală Națională, România, 2004, p. 157.
8. Iredale, John P., *Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments.* BMJ. 327: 143-147, 2003
9. Schuppan Detlef; Porov Yury., *Hepatic fibrosis: From bench to bedside* [Conference Proceedings].J. Gastr. And Hep. Vol. 17 Sup. 3, December 2002, p S300-S30. Cohrain Library – www.ovid.com.
10. World Health Reports of WHO. www.who.int.
11. Camplo B., *Cirrhose et infections.* / Hepato-Gastro, 2002, 9(4): 267-72
12. Ш.Шерлок, Дж.Дули., *Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ.,* Москва, 1999, 864с.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

Hipertensiunea portală (HTP) reprezintă un sindrom clinic, cauzat de creșterea presiunii hidrostatice în sistemul venos portal (normal 5-10 mm Hg). Hipertensiunea portală apare, aproape în toate cazurile, ca rezultat al creșterii rezistenței vasculare (prin obstacol intra- sau extrahepatic) la fluxul sangvin din sistemul portal spre sistemul venei cave, cu dezvoltarea ulterioară a colateralelor porto-sistemice. Gradientul presiunii portale mai mare de 12 mm Hg este considerat ca indice al hipertensiunii portale clinic semnificative.

Cauza principală a hipertensiunii portale (mai mult de 90%) este ciroza hepatică, stadiul terminal al oricărei boli hepatice cronice, în care modificările arhitectonicii vasculare cu diminuarea patului vascular intrahepatic determină creșterea presiunii venoase portale.

PATOGENIE

Momente patogenetice principale

Creșterea rezistenței vasculare la flux. Mărirea rezistenței vasculare este cauzată de prezența nodulilor de regenerare, care comprimă venele portale și hepatice, de asemenea, de formarea colagenului perisinusoidal, perivenular, de dereglarea arhitectonicii hepatice. Toate acestea definind *componenta fixă a rezistenței la flux*.

Sistemul celular endotelial produce o largă varietate de substanțe vasoactive cu rol în reglarea fluxului vascular în microcirculația sinusoidală și contribuie prin efectele exprimate asupra structurilor contractile la creșterea semnificativă a rezistenței la flux. Structurile contractile cu impact vascular sunt reprezentate deopotrivă la nivel sinusoidal și extrasinusoidal, incluzând celulele musculare netede din pereții vaselor intrahepatice (venule din aria portală), celulele stelate hepatice activate și miofibroblaștii hepatici localizați în periferia nodulilor de regenerare și septurile fibroase. Celulele stelate au o afinitate crescută la substanțe vasoactive vasoconstrictoare (endotelina-1, angiotensina II, norepinefrina, prostaglandina F2, tromboxanul A2, trombina) și vasodilatatoare (acetilcolina, peptidele vasointestinale, NO, CO, prostaglandina E2, adrenomedulina). Prin acțiunea sa asupra reologiei vasculare, procesul se constituie în *componentă dinamică*, potențial reversibilă, a rezistenței la flux.

Obstacol mecanic în refluxul sangvin. Blocul intrahepatic postsinusoidal este condiționat de obliterarea ramurilor terminale ale venei porte sau comprimarea lor de către nodulii de regenerare, formarea fibrozei centrolobulare. Dereglarea refluxului sangvin în sinusozii hepatici este cauzată de degenerarea țesutului conjunctiv în interiorul lobulului hepatic, de proliferarea endoteliocitelor.

Creșterea fluxului sangvin în vena portă. Hipertensiunea portală este asociată cu diminuarea rezistenței arteriole splanhnice și cu creșterea fluxului venos portal, la cirozi existând o stare circulatorie splanhnică hiperdinamică. Factorii implicați în mecanismele circulatorii hiperdinamice sunt: substanțele neuroumorale și paracrine, circulația colaterală, insuficiența hepatocelulară și hipervolemia.

Formarea colateralelor între sistemul venei porte și circulația sistemică.

În hipertensiunea portală prehepatică se formează anastomoze porto-portale. Ele restabilesc fluxul sangvin din sistemul portal, situat inferior blocului, în ramurile intrahepatice ale sistemului portal. În hipertensiunea portală intrahepatică și suprahepatică se formează anastomoze porto-cavale, care asigură refluxul sangvin din sistemul portal în sistemul venei cave superioară și inferioară, ocolind ficatul. Sunt importante anastomozele în regiunea cardiacă a stomacului și a esofagului, deoarece hemoragia din aceste vene constituie o complicație severă a HTP (fig. 1).

Sunt descrise 4 grupe principale de colaterale:

Grupul I: I. 1. – la nivelul cardiac, unde se anastomozează vena coronară gastrică și venele gastrice scurte ale sistemului portal cu venele azygos și diafragmatice tributare sistemului venos cav superior; la acest nivel se formează varicele esofagiene și ale porțiunii fundice a stomacului;

I. 2. – la nivelul ampulei rectale, unde venele hemoroidale superioare tributare sistemului venos portal se anastomozează cu venele hemoroidale medii și inferioare ale sistemului venos cav inferior; astfel se formează varicele rectale.

Grupul II: localizat la nivelul ligamentului falciform, prin venele paraombilicale.

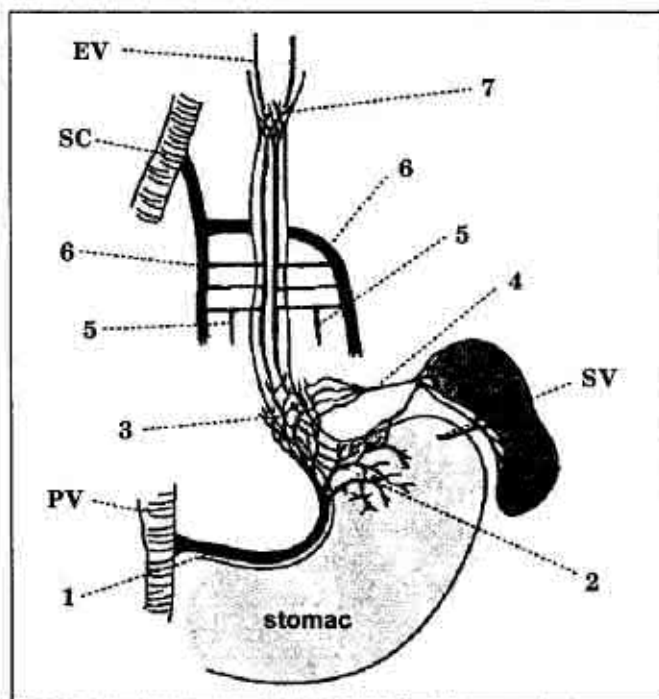


Fig. 1. Schema formării varicelor esofagiene (EV – vene esofagiene; SC – vena cavă superioară; SV – vena splenică; PV – vena portă; 1 – vena gastrică coronariană; 2 – plex venos periesofagian; 3 – complex venos submucos în regiunea inferioară a esofagului; 4 – venele gastrice scurte; 5 – vena hemiazzygos; 6 – vena azygos; 7 – plex venos în esofagul central)

Grupul III: prin vasele colaterale existente la nivelul zonelor de contact ale organelor abdominale cu țesuturile retroperitoneale sau cu peritoneul. Acestea sunt reprezentate de colateralele hepatodiafragmatice, venele din oment, venele lombare.

Grupul IV: reprezentat de anastomozele splenorenale, prin care sângele venos portal este transportat spre vena renală stângă.

Sechelele morfologice ale HTP sunt: splenomegalie, circulație colaterală porto-cavală, vasculopatie portală hipertensivă (gastropatie portală hipertensivă, colonopatie portală hipertensivă).

Sechelele hemodinamice ale HTP sunt: creșterea debitului cardiac, sporirea frecvenței cardiace, intensificarea rezistenței periferice, creșterea tensiunii arteriale.

Sechelele patofiziologice ale HTP sunt: scăderea funcției de detoxicare, diminuarea biotransformării, tulburări de coagulare, sindrom hepatopulmonar, tulburări endocrine și metabolice, drenaj limfatic insuficient, predispunere la infecții bacteriene, ascită.

TABLOUL CLINIC al hipertensiunii portale depinde, în principal, de boala de bază și include simptomatologia comună (circulația colaterală parietală abdominală, varicele esofagiene și splenomegalia), precum și manifestări clinice diferențiate în care sunt cuprinse afectarea ficatului, ascita, icterul și encefalopatia.

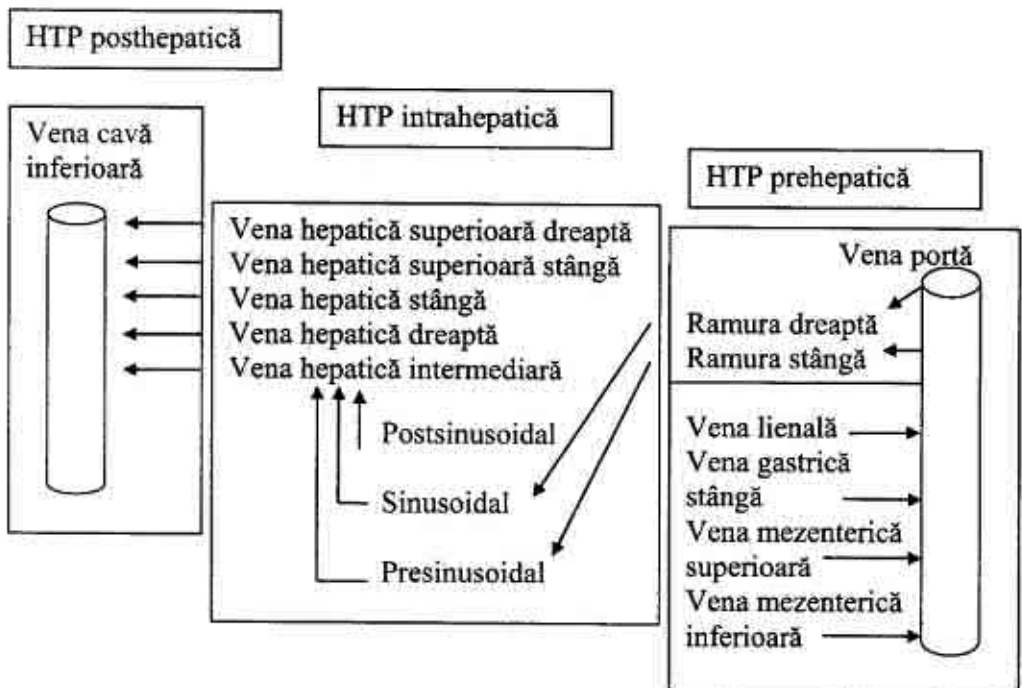


Fig. 2. Schema anatomică a hipertensiunii portale

- Circulația colaterală parietală abdominală. Un aspect caracteristic îl constituie "capul de meduză" în care venectaziile converg spre ombilic.
- Splenomegalia este un semn frecvent, dar nu întotdeauna prezent în cursul hipertensiunii portale.
- Ascita în cadrul cirozei este rareori doar consecința hipertensiunii portale, la apariția acesteia contribuie și insuficiența hepatocelulară.
- Icterul este destul de frecvent în caz de hipertensiune portală prin obstacol intrahepatic, este rar în formele cu obstacol posthepatic și absent în formele cu obstacol prehepatic.
- Ficatul în cirozele hepatice poate fi: un ficat mic atrofic sau mărit în dimensiuni (hepatomegalie).
- Encefalopatia hepatică este frecventă în hipertensiunea portală prin obstacol intrahepatic.
- Sindromul hepatopulmonar se manifestă clinic prin dispnee, cianoză și degete hipocratice.

DIAGNOSTIC. Clinic, hipertensiunea portală este, de obicei, latentă la debut. O evaluare clinică completă a pacienților cu hipertensiune portală trebuie să includă elucidarea cauzei, evaluarea funcției hepatice și screening-ul complicațiilor.

Examenul clinic obiectiv

- *Circulația venoasă colaterală abdominală* cu sediul mai frecvent supra-ombilical și la baza anterioară a toracelui și periombilical „în cap de meduză”.

- *Splenomegalia*

- *Ascita*

Examenul paraclinic

Fibroesofagogastroscopia permite depistarea dilatării varicoase a venelor esofagiene și gastrice (la 65% dintre bolnavi), fiind un semn veridic al hipertensiunii portale. *Varicele esofagiene* se dezvoltă în stratul submucos al peretelui esofagian. Dilatațiile venoase au predilecție pentru porțiunea inferioară a esofagului continuându-se cu venectaziile din mucoasa gastrică. La examenul direct varicele esofagiene apar sub forma unor cordoane sinuoase submucoase de culoare albăstruie.

Examinarea radiologică baritată a esofagului și a stomacului este o metodă ce se bazează pe vizualizarea varicelor de la nivelul esofagului inferior pe baza evidențierii unor pliuri îngroșate. La examinarea în dublu contrast a fornixului, defectele de umplere sugerează prezența de varice gastrice.

Ecografia abdominală. Semnele ecografice ale hipertensiunii portale:

- mărirea diametrului venei porte și a celei lienale; dilatarea insuficientă a venei porte în timpul inspirului (diametrul venei porte la expir în mod normal nu depășește 10 mm, la inspir – 12 mm);

- sporirea diametrului venei mezenteriale superioare (în mod normal diametrul ei la inspir este de cca 10 mm, la expir – 2-6 mm);
- recanalizarea venei ombilicale;
- determinarea anastomozelor porto-cavale, gastro-renale.

Ecografia Doppler este metoda cea mai frecvent folosită în ultimii 5-10 ani pentru măsurarea fluxului sangvin portal datorită lipsei de invazivitate și simplității metodei.

Tomografia computerizată pune în evidență: colateralele porto-sistemice (retroperitoneale, perisplenice și paraesofagiene), venele azygos și hemiazygos și trombul portal. Este informativă în explorarea șunturilor porto-sistemice.

Rezonanța magnetică nucleară. În cazul hipertensiunii portale se apreciază următorii parametri: permeabilitatea sistemului portal, prezența varicelor și a colateralelor porto-sistemice, permeabilitatea șunturilor chirurgicale și cu posibila determinare a sediului obstrucției, viteza și debitul sangvin portal.

Rectoromanoscopia pune în evidență dilatarea varicoasă a venelor apărute în urma colateralelor mezenterico-hemoroidale. Sub mucoasa rectului și a sigmei se determină vene dilatate până la 6 mm.

Splenomanometria. În mod normal presiunea nu depășește 120-150 mm col. apă. Presiunea 200-300 mm col. apă este caracteristică pentru hipertensiunea moderată, 300-500 mm col. apă demonstrează o hipertensiune pronunțată.

Hepatomanometria. Presiunea intrahepatică normală constituie 80-130 mm col. apă, în ciroza hepatică ea crește de 3-4 ori.

Portomanometria – măsurarea directă a presiunii în sistemul portal poate fi efectuată în timpul laparotomiei, de asemenea, în timpul efectuării portografiei transombilicale.

Rectoscintiportograma constă în instilarea per rectală de 99 mTc-pertechne-tat și evaluarea șuntului porto-cav inferior.

Examinarea radiologică cu contrastarea vaselor sistemului portal poate fi efectuată prin: *portohepatografie, portografia arterială, angiografia cu substracție digitală, splenoportografie, hepatovenografie și cavografie* – metode speciale pentru diagnostic diferențial (sindromul Budd-Chiari, obstrucția venei cave inferioare etc.).

Criteria de laborator (datele de laborator nu sunt cele mai decisive în depistarea hipertensiunii portale):

- trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) împreună cu splenomegalia poate suspecta prezența HTP;
- valorile hemoglobinei în descreștere pot sugera o eventuală hemoragie continuă;
- testul de depistare a sângelui ocult în masele fecale;
- nivelul crescut al amoniacului poate sugera existența șunturilor în circulație;

- colinesteraza furnizează informație despre funcția hepatică, prin urmare facilitează stabilirea prognosticului.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

HP posthepatică

- Tromboza venelor hepatice
 - o sindromul Budd-Chiari
 - o invazia tumorală
- Obstrucția venei cave inferioare
 - o membrană în lumenul
 - o invazia tumorală
- Afecțiuni cardiace
 - o pericardită constrictivă
 - o regurgitație tricuspidală severă

HP intrahepatică

- Presinusoidală (sunt vizate venele portale)
 - o schistosomiază
 - o fibroza hepatică congenitală
 - o sarcoidoza
 - o hepatita virală cronică
 - o ciroza biliară primară
 - o afecțiunile mieloproliferative
 - o nodulii regeneratori
 - o hipertensiunea portală idiopatică
 - o neoplasme
 - o boala Wilson
 - o hemocromatoză
 - o polichistoza hepatică

o amiloidoza

o afecțiunile hepatice provocate de: cupru, arseniu, azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat etc.

- Sinusoidală

o ciroza hepatică

o hepatita alcoolică acută

o hepatita virală gravă

o steatoza hepatică acută la gravide

o intoxicația cu vitamina A

o intoxicația cu medicamente citotoxice: metotrexat

- Postsinusoidală (este interesată vena centrală)

o boală veno-ocluzivă

o scleroză alcoolică hialină centrolobulară

HP prehepatică

- Tromboza venei porte
- Cavernomul portal
- Tromboza venei lienale
- Fistula arteriovenoasă viscerală
- Splenomegalia idiopatică tropicală

TRATAMENT. Scăderea presiunii portale și a fluxului sangvin portocolateral va reduce riscul de sângerare prin ruptura varicelor esofagiene. Protecția completă față de riscul de sângerare va fi asigurată, dacă gradientul presiunii portale va fi redus sub 12 mm Hg.

Tabelul 1

**CLASIFICAREA DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE
AL MEDICAMENTELOR UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL HTP
(M. Grigorescu, 2004)**

Mecanism de acțiune	Medicamente
Vasoconstricție	Vasopresină, terlipresină, somatostatină, octeoid, beta-blocanți neselectivi: propranolol și nadolol, methoxamină
Reducerea debitului cardiac Vasodilatație	Beta-blocanți: metoprolol, atenolol și propranololul
Reducerea rezistenței vasculare intrahepatice	Nitrovasodilatatoare, molsidomină, antagoniștii receptorilor S2: ritanserină, ketanserină prostaglandină E1, isoprenalină, clonidină, verapamil
Reducerea volumului plasmatic	Spironolactonă
Alte mecanisme	Metoclopramid, domperidon, analogi ai argininei, beta2 agonști, antagoniști ai endotelinei, sumatriptan

Medicamente care reduc presiunea portală prin scăderea fluxului portal

Blocanții β -adrenergici neselectivi. *Propranololul (Anaprilinul)* reduce fluxul portal prin scăderea debitului cardiac (blocarea receptorilor β_1) și prin vasoconstricție splanhnică (blocarea receptorilor β_2). β -blocanții diminuează riscul hemoragiei variceale inițiale cu 45% și al deceselor prin hemoragie cu 50%; scade riscul de resângerare cu 40%. Dozele de propranolol necesită individualizare. Inițial se administrează 20 mg/12 ore, iar după 3-4 zile acestea vor fi mărite sau scăzute, urmărindu-se reducerea frecvenței cardiace cu 25%. Doza administrată în mod curent este de 80 mg/zi (40 mg \times 2 ori/zi). Contraindicații: la bolnavii astmatici, în obstrucțiile pulmonare cronice severe, claudicația intermitentă și psihozele severe. Contraindicații relative: bradicardie sinusală, diabetul insulino-dependent. Circa 25-36% dintre bolnavi nu răspund la terapia cu propranolol în pofida unei blocade β -adrenergice sistemice.

Nadolol câte 80 mg/24 ore cu mărirea ulterioară a dozei.

Medicamente care reduc presiunea portală prin scăderea rezistenței vasculare portohepatice. *Nitrații organici* scad presiunea portală prin reducerea rezistenței colateralelor și a rezistenței intrahepatice. Deosebim nitrați organici cu durată scurtă (*nitroglicerina*) și cu durată lungă (*izosorbid dinitrat, izosorbid 5-mononitrat*). Izosorbidul dinitrat și izosorbidul 5-mononitrat determină o reducere marcantă a gradientului portal în administrarea unimomentană (20-40 mg/zi). Efectul este mai redus în administrarea cronică, din cauza apariției toleranței la nitrați. Dozele administrate - 40-60 mg/zi.

Molsidomină - medicament antianginos cu efect predominant vasodilatator pe sistemul venos, induce venodilatație, cu scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale medii, cu vasoconstricție arterială splanhnică. Doza de 2 mg de molsidomină, respectiv 4 mg reduce gradientul de presiune porto-hepatică cu $6,8 \pm 9\%$; respectiv $15,4 \pm 12\%$.

Medicamente care reduc presiunea portală prin mecanism incomplet elucidat. *Diuretice: furosemid, spironolactonă.* Spironolactona (doza de 100-300 mg/zi) are efect hipotensor portal prin două mecanisme: reducerea volumului plasmatic și prin efectul antifibrotic. Spironolactona menține și accentuează efectele hemodinamice ale nitraților și β -blocanților.

Blocanții canalelor de calciu: *verapamil, nifedipină*; inhibitorii enzimei de conversie: *captopril, enalapril, lizinopril*; antagoniștii receptorilor angiotensinei: *lozartan*; antagoniștii receptorilor 5-hidroxitriptamină: *ketanserina, ritanserina*, reduc presiunea portală.

Medicamente care sporesc presiunea sfincterului esofagian inferior (*domperidona, metoclopramidul*) reduc afluxul de sânge în varicele esofagiene. Cu acest scop domperidonul este utilizat mai frecvent, deoarece nu atenuează diureza comparativ cu metoclopramidul care sporește semnificativ nivelul plasmatic al aldosteronului și împiedică răspunsul natriuretic.

Tratamentul endoscopic: ligaturarea sau sclerozarea varicelor esofagiene.

COMPLICAȚIILE majore ale HTP sunt:

- hemoragie digestivă superioară (prin ruperea varicelor esofagiene);
- encefalopatie hepatică.

Bibliografie

1. D'Amico G, Garsia-Tsao G, Gales P, Escorssel A, Nevens F, Gestari R et al., *Diagnosis of Portal Hypertension: How and when, in Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definition, Methodology and therapeutic Strategies*, Ed. Franchis R, Blackwell Science, 2001.
2. De Franchis R., *Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III Consensus, Workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies in portal hypertension.* J Hepatol 2000; 33:846-852.
3. Ferguson JW, Hayes PC., *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the prevention of rebleeding in oesophageal varices.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Nov;18(11):1167-71. Review.PMID: 17033436 [PubMed - indexed for MEDLINE].
4. Garcia-Pagan JC, Bosch J., *Medical treatment of portal hypertension.* Bailliere Clin Gastroenterol 2000; 14:895-909.
5. Cavași A., Cavași E., Vlad L., *Hipertensiunea portală.* În *Tratat de hepatologie*, sub redacția M. Grigorescu. Editura medicală națională. București, 2004: 157-191;

HEMORAGIA VARICEALĂ

Ruptura varicelor este cauzată de creșterea exagerată a presiunii venoase, la care se mai pot adăuga, ca factori declanșatori, refluxul gastroesofagian, esofagita sau administrarea medicamentelor cu potențial hemoragic (AINS). 60-65% dintre episoadele hemoragice în CH sunt determinate de varicele esofagiene, ~ 7% de varicele gastrice, 5-8% de gastropatia portal-hipertensivă. Mortalitatea atribuită episodului hemoragic este substanțială, fiind estimată la 13-19% din mortalitatea generală în ciroza hepatică.

EVOLUȚIE NATURALĂ ȘI PATOGENIE. Peste 90% dintre pacienții cu ciroză hepatică dezvoltă HTP. Nu toți bolnavii cu HTP și ciroză hepatică prezintă varice esogastrice; la momentul diagnosticului numai 60% dintre pacienții cu ciroză hepatică prezintă varice esofagiene. Varicele apar la o creștere a gradientului presiunii venoase hepatice (GPVH) de peste 10 mm Hg. GPVH reflectă presiunea de perfuzie portală a ficatului și se calculează ca diferență între presiunea hepatică liberă (PHL) (în vena cavă inferioară) și presiunea hepatică blocată (PHB) (stabilită prin „înfundarea” cateterului intrahepatic sau obliterarea lumenului venei hepatice cu un balonaș).

Aproximativ 1/3 dintre pacienții cu ciroză hepatică și varice esofagiene dezvoltă hemoragie prin ruptură variceală. Riscul de hemoragie apare atunci când GPVH depășește 12 mm Hg. Dacă GPVH este menținut sub această valoare, prin mijloace farmacologice sau chirurgicale (șunt porto-sistemic), varicele nu sângerează și pot chiar regresa. Hemoragia variceală reprezintă o complicație cu risc vital, cu o rată medie a mortalității de 30-70%, necesitând tratament de urgență în unitatea de terapie intensivă.

FACTORI DE RISC

- Consum de alcool
- Deglutiția alimentelor solide
- Reflux gastroesofagian
- Mărimi considerabile ale varicelor esofagiene
- Prezența „semnelor roșii”, depistate endoscopic, care sunt, în esență, varice mici pe suprafața celor mari
- Stadiul avansat al cirozei, Child-Pugh C
- Constipații

Mortalitatea prin hemoragie variceală este, probabil, subestimată, deoarece aproximativ 20% dintre pacienți decedează prin hemoragie catastrofică, înainte de spitalizare. Hemoragia variceală se oprește spontan în aproximativ 50% din cazuri. După stoparea hemoragiei, spontan sau prin mijloace terapeutice, riscul

de resângere este crescut în primele 10-14 zile și maxim în primele 72 ore post-hemoragie.

Presiunea transmurală la nivelul varicelor esofagiene este mai mare decât în alte localizări datorită presiunii negative din lumenul esofagian în timpul inspirului și absenței țesutului conjunctiv de susținere ce reduce elasticitatea varicelor.

Un aspect fiziologic important este reprezentat de *variatiile circadiene* ale presiunii portale; presiunea portală crește în cursul nopții și înregistrează valori scăzute după amiază și seara, prin aceasta se explică faptul că episoadele hemoragice sunt mai frecvente nocturn, când presiunea portală atinge apogeul. Hemoragia variceală se produce atunci când tensiunea exercitată pe peretele variceal depășește valoarea critică determinată de

proprietățile elastice ale vasului. Conform legii lui Laplace, tensiunea parietală (TP) variceală poate fi definită prin următoarea ecuație: $TP = (P_i - P_e) \times r/w$, în care P_i este presiunea intravariceală, P_e - presiunea din lumenul esofagian, r - raza variceală, w - grosimea peretelui variceal. Ecuația indică faptul că dimensiunea varicelor potențează efectul presiunii crescute intravariceale, corelându-se pozitiv cu tensiunea parietală.

TP și, consecutiv, riscul de sângere al varicelor mari, cu perete subțire este mare chiar la o presiune variceală redusă, comparativ cu riscul de sângere din varicele esofagiene mici, cu perete gros și presiune intravariceală crescută.

TABLOR CLINIC. *Hematemiza* se definește ca vomă cu sânge. Dacă voma survine la scurt timp după debutul sângării, ea este roșie, iar mai târziu aspectul ei va fi roșu-închis, maroniu sau negru. Cheagurile de sânge precipitate și sângele degradat de acid din vărsătură vor produce un aspect caracteristic „în zaț de cafea”, când sunt eliminate prin vomă. Hematemiza indică, de obicei, sângere proximală de ligamentul lui Treitz, deoarece sângele ce pătrunde în tractul gastrointestinal, dincolo de duoden, intră rareori în stomac.

Melena e exteriorizarea de scaune devenite negre și cu aspect de smoală. Melena denotă, de regulă, sângere din esofag, stomac sau duoden. Aproxima-

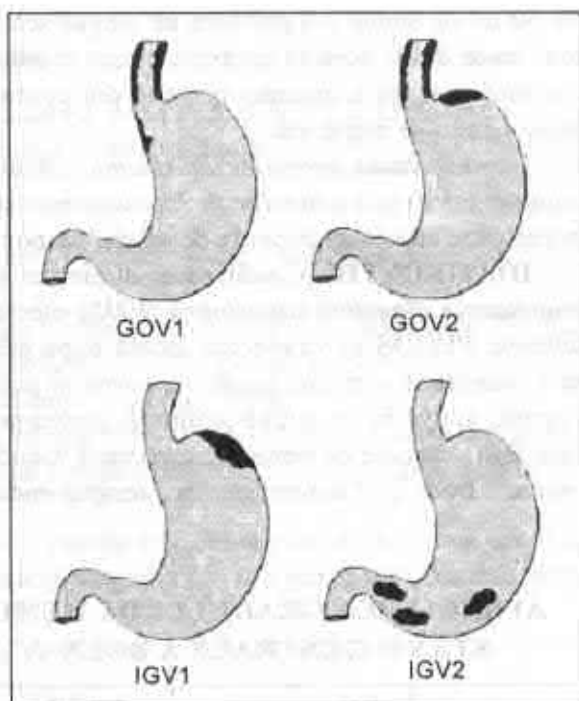


Fig. 1. Distribuția anatomică a varicelor esofagiene și gastrice

tiv 60 ml de sânge pot produce un singur scaun negru; pierderea acută de sânge mai mare decât această cantitate poate produce melenă timp de până la 7 zile. Culoarea neagră a melenei provine din contactul sângelui cu acidul clorhidric, producându-se hematină.

Expresivitatea *semnelor de anemie* (slăbiciune, amețeli, sufocare, paloarea tegumentelor) și a *semnelor de hipovolemie* (sete, tahicardie, transpirații reci, hipotensiune arterială) depinde de gradul hemoragiei (tab. 1).

DIAGNOSTIC. Confirmarea etiologiei variceale a HDS se realizează prin *endoscopie digestivă superioară (EDS)* efectuată în primele 6-12 ore după spitalizare. FEGDS se va efectua îndată după măsurile de resuscitare. Endoscopic, se evidențiază varicele, gradul acestora și activitatea hemoragiei după criteriile Forrest: activă în jet, activă laminară, prezența cheagului aderent sau numai varicele fără stigmat de hemoragie recentă. Când este descoperită sursa sângerării, medicul trebuie să determine dacă terapia endoscopică poate opri sângerarea.

Tabelul 1

APRECIEREA GRADULUI DE HEMORAGIE ȘI A GRAVITĂȚII STĂRII GENERALE A BOLNAVALUI CU HEMORAGIE

Indici	gradul I ușor	gradul II moderat	gradul III sever
Starea generală	satisfăcătoare	gravitate medie	gravă, șoc
FCC în poziție culcat	< 100	< 100	> 110
TA sistolică, mm Hg	> 100	> 90	< 90
Hipotensiune posturală și tahicardie	absentă	prezentă	pronunțată
Presiune venoasă centrală, cm col. apă	5-15	1-5	< 1
Dereglarea cunoștinței	absentă	anxietate, frică	dezorientare, agitație, comă
Diureză (ml/24 ore)	> 1550	< 1000	< 300
Volumul sângelui circulant (pierdere față de normă, %)	< 20%	< 30%	> 30%
Pierderea presupusă de sânge (ml)	500	1000	> 1000

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL al hemoragiei variceale se efectuează cu alte cauze ale HDS acute:

- gastropatie erozivă hemoragică (aspirină, alte AINS, anticoagulante);
- ulcer duodenal și gastric;

- sindrom Mallori-Weiss;
- malformații arteriovenoase etc.

TRATAMENTUL HEMORAGIEI ACTIVE VARICEALE. Pacientul necesită spitalizare în secția de terapie intensivă sau în secția cu profil chirurgical.

Măsuri generale:

- monitorizarea funcțiilor vitale: TA, puls, stare de conștiință, senzație de sufocare, diureză;
- instalarea abordului venos cu lumen larg, recoltare de sânge (Hb, Er, Ht, grupa sangvină, timpul de protrombină, electroliți, transaminaze etc.);
- aplicarea pungii cu gheață în regiunea epigastrică;
- instalarea unei *sonde nazogastrice* pentru a goli stomacul și evaluarea rapidității sângerării, efectuarea lavajului cu apă sau soluție salină (la temperatura camerei);
- efectuarea *clismei evacuatorii* pentru a preîntâmpina dezvoltarea encefalopatiei și comei, prin evacuarea sângelui din intestin și introducerea prin clismă a lactulozei;

Tratament medicamentos

Obiectivele tratamentului HDS:

- restabilirea parametrilor hemodinamici (resuscitare);
- asigurarea hemostazei;
- prevenirea și tratamentul complicațiilor.

Resuscitarea pacientului cu HDS variceală are 2 obiective majore:

- combaterea hipovolemiei prin administrare de substanțe cristalinoide, macromoleculare și sânge pentru a asigura o perfuzie sistemică adecvată;
- corecția hematologică prin transfuzii de sânge și preparate de sânge pentru a asigura o oxigenare tisulară adecvată și a corecta tulburările de coagulare.

Pentru restituiră volumului sângelui circulant se administrează *ser fiziologic* (Sol. NaCl 0,9%) 1- 2 l/24 ore, după necesități, în funcție de pierderile sangvine. Pacienților cu retenție de sodiu (pe fundalul ascitei sau al edemelor periferice) li se administrează imediat *sol. dextroză 5%* sau *glucoză 5%*. În caz de lipsă a efectului după administrarea soluțiilor cristaline, trebuie să se recurgă timp de o oră la 500-1000 ml *poliglucină*, apoi să se continue perfuziile cu soluții saline, până la primirea preparatelor din sânge.

Pacienții în șoc hemoragic necesită *hemotransfuzii*, care vor fi indicate atunci când hematocritul < 30%. *Masa eritrocitară* se va transfuza când nivelul hemoglobinei va fi mai jos de 60-50 g/l. La perfuzia a 3-4 unități de sânge cu conținut de citrat este necesar de administrat 10 ml *soluție calciu gluconat*.

Hemostaza este definită prin absența semnelor indicând hemoragia timp de 24 ore. Poate fi realizată prin metode farmacologice, tamponadă cu balon, metode endoscopice (scleroterapie și ligatură endoscopică), TIPS.

Medicamentele utilizate aparțin grupurilor vasopresinei și somatostatinei.

Vasopresina, 20 Un în 100 ml glucoză 5% timp de 10 minute sau continuu, 0,4 unități/min (sau se utilizează *pituitrină* în perfuzie câte 20 Un în 200 ml glucoză 5% timp de 15-20 min., apoi câte 5-10 Un peste ficare 30-40 min pentru acțiune prelungită). Pentru reducerea efectelor secundare ale vasopresinei (vasoconstricție periferică, spasm intestinal, ischemie mezenterială, bradicardie, hipertensiune arterială, ischemia miocardului), se poate administra *nitroglicerina* i/v 40 μg/min sau prin aplicație epidermică de tip patch cu eliberare lentă (5-10 mg în 24 ore). *Glypresina*, dar mai ales *terlipresina*, sunt derivate sintetice ale vasopresinei care par mai eficiente și cu efecte secundare mai reduse.

Somatostatina și preparatul sintetic cu acțiune prelungită, *octreotidul*, produc vasoconstricție splanhnică selectivă. Administrarea se face inițial în bolus cu 250 μg de somatostatina sau 50 μg de octreotid, urmate de perfuzii continue cu aceleași cantități pe oră. Administrarea somatostatinei este cea mai eficientă, având acțiune rapidă și inofensivă, în cazul controlului medicamentos al hemoragiei variceale.

Tamponada cu balon se poate efectua cu sonda Sengstaken-Blakemore (fig. 2) sau varianta modificată a acesteia, sonda Minnesota. Tamponada cu balon trebuie menținută până la resuscitarea pacientului și instituirea terapiei definitive, în medie 6 ore și nu mai mult de 12 ore.

Complicațiile asociate tamponadei sunt atestate la aproximativ 35% dintre pacienți, cu o rată a mortalității de 20%. Complicațiile includ: pneumonia de aspirație, necroza peretelui gastric sau esofagian, obstrucția căilor respiratorii prin migrarea balonului, durere toracică.

Tratamentul endoscopic include ligatura varicelor esofagiene și scleroterapia. *Ligatura endoscopică a varicelor esofagiene* realizează hemostază în 90% cazuri. Se efectuează prin plasarea unor

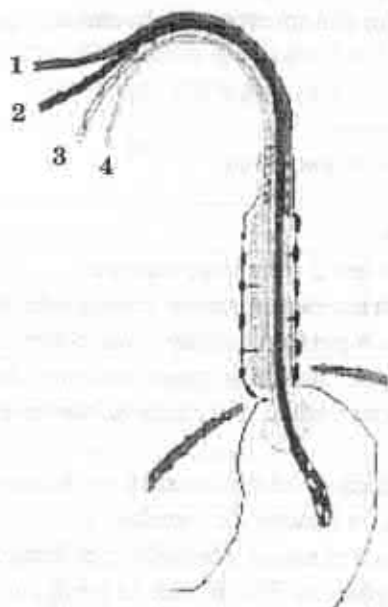


Fig. 2. Sonda Sengstaken-Blakemore

- 1 – tub esofagian; 2 – tub gastric; 3 – tub gastric cu balon; 4 – tub esofagian cu balon

inele elastice în jurul bazei varicelor după aspirarea acestora în endoscop. Eficiența ligaturii endoscopice variceale este similară scleroterapiei, iar rata complicațiilor este redusă (3%).

Scleroterapia constă în injectarea unui agent sclerozant intra- și/sau paravari- ceal, cu ajutorul unui ac introdus prin canalul de lucru al endoscopului. Eficiența scleroterapiei în controlul hemoragiei variceale este variabilă, $\approx 70\%$ după prima sesiune endoscopică și $\approx 90\%$ după două sesiuni. Complicațiile scleroterapiei: durere toracică, febră, disfagie tranzitorie, odinofagie, revărsat pleural. Ulcerații postsclerotice sunt întâlnite la 90% dintre pacienții imediat după terapia endoscopică, 70% - la o săptămână, 30% - la 2 săptămâni și 10% - la 3 săptămâni. Aproximativ 10% dintre acestea se complică cu hemoragie digestivă, incidența căreia poate fi micșorată prin administrarea inhibitorilor pompei protonice.

Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (TIPS) constă în plasarea radiologică a unei proteze metalice expandabile ce conectează venele portă și hepatică, scăzând presiunea în vena portă și reducând riscul de sângerare variceală. TIPS este indicat pentru controlul hemoragiei active variceale care nu a răspuns la terapia farmacologică și endoscopică sau la pacienții cu hemoragie digestivă recurentă necontrolată prin 2 sesiuni endoscopice efectuate la un interval de 24 de ore. Succesul procedurii în realizarea hemostazei variceale este de peste 90%, dar e grevată de o mortalitate de peste 30%.

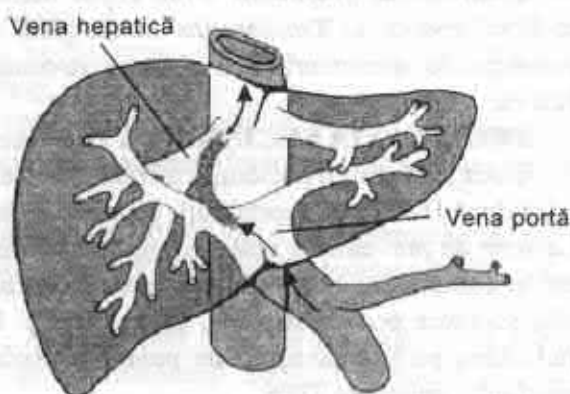


Fig. 3. Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular

Tratamentul chirurgical în hemoragia variceală activă este indicat atunci când terapia farmacologică și/sau endoscopică repetată eșuează, iar TIPS nu este disponibil. Intervenția chirurgicală constă în transecție esofagiană sau tratament chirurgical decompresiv (șunt porto-cav). *Șunturile porto-cave* rezolvă de fapt hipertensiunea portală, dar mortalitatea operatorie ridicată și complicațiile, mai ales encefalopatia, care apare la 25-50% dintre pacienți, limitează mult indicațiile.

PROGNOSTICUL episodului de sângerare este determinat de cantitatea de sânge pierdut și de gradul insuficienței hepatice. Mortalitatea prin HV la pacienții cu insuficiență hepatică avansată este de peste 70%, în vreme ce la bolnavii cu funcție hepatică afectată anterior moderat sau puțin, mortalitatea este sub 15%.

PROFILAXIA PRIMARĂ. Pacienții cu ciroză hepatică fără varice esofagiene necesită evaluare endoscopică la 2-3 ani interval pentru detecția apariției varicelor, iar pacienții cu varice esofagiene mici necesită screening endoscopic la 1-2 ani interval pentru diagnosticul varicelor esofagiene mari. Profilaxia primară a hemoragiei variceale este indicată în cazul pacienților fără antecedente de HDS,

dar cu risc crescut de sângerare: varice esofagiene mari (> 5 mm), prezența „semnelor roșii” pe suprafața varicelor.

În tratamentul bolnavilor cu varice esofagiene mari, fără hemoragie prin anamneză se folosesc β -adrenoblocanți neselectivi: *propranolol* (*anaprilin*) 10-40 mg/zi. Utilizarea acestor preparate permite micșorarea riscului apariției primului episod de hemoragie cu ~ 40%. Persoanelor cu contraindicații pentru β -adrenoblocanți li se recomandă nitrați cu acțiune prelungită (*izosorbid 5 mononitrat* 20 mg \times 2 ori/zi). Terapia se indică pentru o perioadă îndelungată. În ultimul timp tot mai des cu acest scop se utilizează antagoniștii receptorilor angiotensinei (*lozartan*) și inhibitorii enzimei de conversie (*enalapril* etc.). Se mai recomandă *molsidomină*, *spironolactonă*.

Tratamentul profilactic endoscopic include ligaturarea varicelor esofagiene și scleroterapia. **Tratamentul chirurgical** constă în aplicarea anastomozelor porto-cavale: mezenterico-cavale, spleno-renale în asociere cu splenectomia sau fără ea.

PROFILAXIA SECUNDARĂ (prevenirea resângerării variceale)

Circa 30% dintre pacienții cu HDS variceală resângerează în primele 6 săptămâni după HDS, rata mortalității datorate resângerării fiind de aproximativ 50%. Cu scop de prevenire a resângerării se efectuează: ligaturarea varicelor esofagiene în combinație cu administrarea de β -blocanți neselectivi (*propranolol*, *nadolol*), șuntarea porto-sistemică, splenectomie. Pacienții necesită evaluare pentru includerea pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Se recomandă în scop profilactic aplicarea TIPS.

HEMORAGIA DIN VARICELE GASTRICE

Varicele gastrice se clasifică în varice esogastrice și varice gastrice izolate. Prevalența varicelor gastrice la pacienții cu HTP este de aproape 20%. Riscul de sângerare din varicele gastrice este mai mic decât cel din varicele esofagiene.

Tratamentul este similar tratamentului hemoragiei din varicele esofagiene. O modalitate terapeutică recent introdusă în practica medicală, destinată hemoragiei din varicele gastrice izolate, este injectarea de trombină umană. Când nu este posibil de utilizat tehnici endoscopice și terapie medicamentoasă, poate fi aplicat cu succes TIPS, rata de eficiență a procedurii fiind de 90%.

HEMORAGIA DIN GASTROPATIA PORTAL-HIPERTENSIVĂ

Gastropatia portal-hipertensivă (GPH) endoscopic se clasifică în blândă și severă (prezența „spoturilor roșii”). Prevalența GPH la momentul diagnosticului inițial al cirozei hepatice este de aproximativ 30%, iar incidența anuală de 12%. Hemoragia acută din GPH se manifestă, de regulă, ca melenă și are un prognostic favorabil comparativ cu hemoragia variceală, reflectată de o mortalitate de 5% pe episod. Tratamentul hemoragiei acute prin GPH prevede tratamentul de bază din hemoragia variceală esofagiană, H_2 -blocanți, antiacide; rareori fiind necesar TIPS sau intervenție chirurgicală decompresivă în regim de urgență.

Bibliografie

1. Befeler AS, Saud ZA., *Management of bleeding varices*. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM, eds. *Liver Disease: Diagnosis and Management*. New York:Churchill Livingstone 2000:419-434.
2. Ciurea T, Pascu O, Stanciu C., *Gastroenterologie și hepatologie*. Actualități 2003. Editura medicală. București, 2003: 643-673.
3. Ferguson JW, Hayes PC., *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the prevention of rebleeding in oesophageal varices*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Nov;18(11):1167-71. Review.PMID: 17033436 [PubMed - indexed for MEDLINE].
4. Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R., *Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD000553. Review. PMID: 17054131 [PubMed - indexed for MEDLINE].
5. M, Molinero LM., *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):609-15. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis.
6. Rössle M, Grandt D. *TIPS: an update*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Feb;18(1):99-123. Review.PMID: 15123087 [PubMed - indexed for MEDLINE].
7. Thabut D, Bernard-Chabert B., *Management of acute bleeding from portal hypertension*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):19-29. Review. PMID: 17223494 [PubMed - indexed for MEDLINE].
8. Tripathi D, Graham C, Hayes PC., *Variceal band ligation versus beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;19(10):835-45. Review. PMID: 17873606 [PubMed - indexed for MEDLINE].
9. Wu CY, Yeh HZ, Chen GH., *Pharmacologic efficacy in gastric variceal rebleeding and survival: including multivariate analysis*. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Aug;35(2):127-32
10. Zaman A, Chalasani N., *Bleeding caused by portal hypertension*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005 Dec;34(4):623-42. Review. PMID: 16303574 [PubMed - indexed for MEDLINE].
11. Pascu O., *Hemoragia variceală*. În *Tratat de hepatologie*, sub redacția M. Griurescu. Editura medicală națională. București, 2004: 320-329.

ASCITA ÎN CIROZA HEPATICĂ



Ascita reprezintă o acumulare patologică de lichid în cavitatea peritoneală. Este consecința atât a decompensării vasculare (HTP), cât și a decompensării parenchimotoase.

Ascita necomplicată este ascita care nu este infectată și nu este complicată cu sindrom hepatorenal (SHR).

Ascita de gradul I este ascita detectabilă numai ultrasonografic.

Ascita de gradul II este manifestată prin distensie moderată a abdomenului.

Ascita de gradul III este ascita tensionată, cu distensie abdominală marcată.

Ascita apare la 50% din pacienți după 10 ani de evoluție a cirozei compensate. Apariția ascitei agravează prognosticul bolii. Supraviețuirea pacienților de până la 2 ani – 50%, iar când ascita devine refractară la tratament medicamentos, supraviețuirea scade la 20-50% într-un an.

PATOGENIE. Mecanismele care duc la formarea ascitei sunt complexe. Retenția de sodiu și apă se dezvoltă precoce în ciroză și devine mai evidentă pe parcursul progresiei proceselor patologice. Vasodilatația sistemică și splanhnică apare în urma dezechilibrului substanțelor vasoactive în favoarea vasodilatatoarelor. Acest fapt provoacă diminuarea volumului eficient de sânge circulant. Hipovolemia induce activarea diferitor sisteme vasoconstrictorii, incluzând sistemul nervos simpatic, sistemul renin-angiotensin-aldosteron, care, la rândul lor, produc vasoconstricția renală cu diminuarea ratei filtrației glomerulare, cu creșterea reabsorbției de sodiu și de apă.

TABLOU CLINIC. Anamneza evidențiază de obicei istoric de boală cronică hepatică, cel mai adesea virală sau alcoolică. Nerespectarea regimului hiposodat sau tratament cu diuretice administrat incorect, hepatita acută asociată (alcoolică sau virală), tromboza de vena portă, hepatocarcinomul, hemoragia digestivă superioară sunt factori favorizanți în apariția ascitei.

Debutul este insidios și se caracterizează cu disconfort abdominal, mărirea în volum a abdomenului, creștere în greutate. Frecvent se asociază edeme ale membrilor inferioare, hernia ombilicală.

Examenul obiectiv pune în evidență un abdomen dăstins. Cantitatea medie de lichid pot fi puse în evidență prin percuție (matitatea declivă, matitatea deplasabilă pe flancuri), sau prin combinarea palpării cu percuția (semnul valului). Matitatea apare atunci când în cavitatea peritoneală sunt peste 1500 ml de lichid.

DIAGNOSTIC. *Ecografia abdominală* poate fi folosită pentru detectarea ascitei la obezi, pentru depistarea locului paracentezei la pacienții cu multiple cicatrice postoperatorii și, în cazul prezenței α -fetoproteinei serice, pentru detectarea neoplasmului hepatic.

Paracenteza diagnostică (20 ml). Indicații: ascită clinic detectabilă, primar depistată; suspecție de ascită-peritonită (dureri abdominale, febră, leucocitoză etc.); apariția bruscă sau accentuarea encefalopatiei hepatice sau a insuficienței renale; suspecție de malignizare. Contraindicații: fibrinoliză clinic evidențiată; sindrom de coagulare intravasculară diseminată.

Evaluarea lichidului ascitic. Teste de rutină: *microscopia cu diferențierea celulelor; concentrația de proteină totală și de albumină din lichidul ascitic.*

Teste specifice

- *Examenul bacteriologic al lichidului ascitic* se efectuează în caz de prezența leucocitelor polimorfonucleare în număr > 250 de celule/mm³. Aproximativ 80% dintre acești pacienți prezintă creșterea bacteriilor în lichidul ascitic.
- *Gradientul de albumină* din lichidul de ascită / serul sangvin = albumina serică – albumina lichidului de ascită (tab. 1):
 - gradientul $\geq 1,1$ g/dl indică prezența hipertensiunii portale (gradientul înalt este asociat cu afecțiunile difuze ale ficatului, boala venoocluzivă a venelor hepatice și portale);
 - gradientul $< 1,1$ g/dl indică absența hipertensiunii portale.
- *Evaluarea citologică și bacteriologică pentru micobacterii* se face în cazul suspecției la tuberculoză.
- *Examenul citologic* - în cazul suspiciunii de carcinomatoză peritoneală.
- *Examenul biochimic al lichidului ascitic.* Lactatdehidrogenază >225 mU/L, glucoză < 50 mg/dL, proteină totală > 1 d/dL și multiple bacterii grampozitive sunt sugestive pentru peritonită bacteriană secundară (ruptura organelor viscerale sau abcese intraperitoneale). Nivelul înalt de trigliceride din lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic (de obicei > 200 mg/dl) confirmă ascita chiloasă. Creșterea nivelului de amilază sugerează pancreatita sau ruptura de organe abdominale cavitate (nivelul amilazei în lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic (> 1000 μ n/h). Sporirea nivelului de bilirubină sugerează perforația arborelui biliar sau a intestinului.

Tabelul 1

CAUZELE DEZVOLTĂRII ASCITEI ÎN FUNCȚIE DE COMPONENTA LICHIDULUI ASCITIC

Cauzele ascitei	AS/ALA*	PGLA**	Particularități
Ciroza hepatică	$\geq 1,1$	$< 2,5$	-
Carcinomatoza peritoneului	$< 1,1$	$> 2,5$	Depistarea celulelor atipice la examenul citologic
Tuberculoza peritoneală	$< 1,1$	$> 2,5$	Leucocitele $> 500/\text{mm}^2$ cu prevalența limfocitelor
Ascita chiloasă	$< 1,1$	$> 2,5$	Nivelul trigliceridelor din lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic (de obicei $> 200 \text{ mg/dl}$)
Sindrom nefrotic	$< 1,1$	$> 2,5$	-
Ascita pancreatică	$< 1,1$	$> 2,5$	Nivelul amilazei în lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic ($> 1000 \text{ un/h}$)

*AS/ALA - gradientul de albumină din lichidul de ascită / serul sangvin = albumina serică - albumina lichidului de ascită; **PGLA - proteina generală din lichidul de ascită.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Orientarea diagnosticului se face pe baza valorilor gradientului albumina serică/albumina lichidului ascitic, care diferențiază afecțiunile cu hipertensiune portală (gradient peste 1,1) de cele fără (tab. 1).

Ascita cauzată de hipertensiune portală se depistează în patologia hepatică (ciroza hepatică și hepatita acută alcoolică) și extrahepatică (pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă, obstrucția venei cave inferioare sau a venelor hepatice - sindromul Budd-Chiari, tromboza venei porte etc.).

Carcinomatoza peritoneală, peritonita tuberculoasă, pancreatita acută, insuficiența renală terminală și hipoalbuminemia de geneză diversă pot evolua cu ascita fără hipertensiune portală.

TRATAMENT. Măsurile generale și dietetice. *Repausul la pat* îmbunătățește răspunsul la tratamentul cu diuretice, deoarece în poziția orizontală se ameliorează perfuzia renală și excreția de sodiu.

Restricție de sodiu și de lichid. Balanța negativă de sodiu poate fi soluționată prin restricția ingestiei de sodiu alimentar sau prin stimularea excreției urinare de sodiu. Numai prin restricția alimentării cu sodiu, ascita se rezolvă la 10-15% din pacienți. Administrarea de sodiu în alimentație este limitată uzual la 88 mmoli/zi - 2g de sodiu pe zi. Dieta tipică europeană conține 200-300 mmoli de sodiu pe zi, dieta preparată fără adăugarea sării conține 100-150 mmoli de sodiu pe zi.

Există trei tipuri de dietă hiposodată: cu restricție severă (1g de sare pe zi); cu conținut mic de sodiu (3 g de sare pe zi); cu conținut redus de sare (6 g de sare pe zi).

Primul tip se folosește timp scurt, în condiții de staționar și conține fructe și orez. Al doilea tip la fel se aplică în condiții de staționar și e constituit preferențial din alimente vegetale (produsele animale au un conținut de sodiu crescut, de exemplu lăptășul de lapte conține 1,2 g de sare). Al treilea tip de dietă se recomandă pentru un timp îndelungat pacienților tratați ambulatoriu și presupune evitarea alimentelor cu conținut înalt de sodiu (alimente semipreparate, pește sărat, salate gata preparate, legume conservate, cașcaval, maioneză, ketchup, muștar, concentrate de supe pentru preparare rapidă, semifabricate din carne, mezeluri) și adăugarea sării la prepararea alimentelor. Așadar, folosirea alimentelor proaspete sau congelate și a apei minerale cu conținut scăzut de sodiu (mai puțin de 20 mg de sodiu pe litru) permite aplicarea dietei cu conținut redus de sare.

Tratament diuretic

Antimineralocorticoizi. *Spironolactona* este preparatul de elecție la inițierea tratamentului cu diuretice, asigură o natriureză mai bună decât diureticele de ansă, așa ca furosemidul. Doza recomandată inițială de spironolactonă este 100-200 mg/zi, dozele pot fi majorate până la 400 mg/zi. Răspunsul la tratament este de 75%. Efectul advers principal - ginecomastia. Acidoza metabolică și hiperkaliemia pot apărea în cazul patologiei renale.

Alte diuretice antikaliuretice. *Amiloridul* și *triamterenul* acționează asupra tubului distal. *Amiloridul* (20-60 mg/zi) este mai puțin eficient decât spironolactona 150-400 mg/zi.

Diureticele de ansă sunt folosite ca tratament adjuvant în terapia cu spironolactonă. Doza inițială orală de *furosemid* este de 20-40 mg/zi și poate fi mărită treptat până la un maximum de 160 mg/zi. Furosemidul poate cauza: hipopotasemie, alcaloză metabolică hipocloremică, hiponatriemie, hipovolemie, care poate induce alterarea funcției renale.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu diuretice se efectuează prin monitorizarea masei ponderale, a electroliților serici, a nivelului ureei și creatininei. Pierderea de lichide și scăderea ponderală se află în relații directe cu balanța sodiului. În absența edemelor este necesar de a obține o scădere ponderală de 0,5 kg/zi, pentru a evita azotemia indusă de deplețiunea volumului circulator intravasculare. În prezența edemelor este necesar a obține o scădere ponderală de 1 kg/zi. *Albumina*, administrată intravenos în doza de 12,5 g/zi, sporește eficiența diureticelor.

Complicațiile terapiei diuretice: hiponatriemie, disfuncție renală, encefalopatie hepatică, crampe musculare. În caz de *hiperkaliemie* indusă de spironolactonă se diminuează doza la nivelul potasiului de 5,5 mmoli/l; și se sistează - la nivelul 6 mmoli/l. În cazul dezvoltării *hipokaliemiei* induse de furosemid, doza diureticului se reduce când nivelul potasiului este mai mic de 3,5 mmoli/l. În caz de dezvoltare a *encefalopatiei hepatice* ușoare (gradul 1), administrarea diureticelor continuă și se efectuează tratamentul convențional al encefalopatiei. În cazul encefalopatiei severe diureticele se suspendează temporar.

Crampele musculare la pacienții cu ascită sunt induse de hipovolemie. În această situație dozele diureticelor se micșorează sau administrarea lor se stopează. Este eficientă folosirea albuminei, quinidinei și, posibil, a sulfatului de zinc.

ASCITA REFRACTARĂ

Sunt definite două grupe de pacienți cu ascită refractară: *ascita rezistentă la tratamentul diuretic* (spironolactonă 400 mg/zi + furosemid 160 mg/zi) pe fundalul dietei hiposodate, care nu poate fi mobilizată sau ale căror recurențe nu pot fi prevenite, și *ascita greu tratabilă* – ascita care nu poate fi mobilizată sau nu pot fi prevenite recurențele din cauza complicațiilor induse de diuretice (encefalopatie hepatică, insuficiență renală, tulburări hidroelectrolitice) care nu permit un dozaj diuretic eficient

TRATAMENT. *Paracenteza* se folosește în caz de ascită rezistentă la tratament medicamentos; pentru rezolvarea rapidă a ascitei voluminoase și pentru facilitarea examenului ecografic la pacienții cu ascită voluminoasă. Paracenteza cu volum < 5 l necesită administrarea *soluțiilor coloidale (poligluchina)*. În cazul evacuării > 5 l de lichid de ascită se recomandă infuzia de *albumină* – 8 g la fiecare l l de lichid ascitic evacuat sau *plasmă proaspăt congelată*. Trebuie menționat că dintre aceste două preparate proteice, mai preferabilă este plasma nativă congelată, din cauza prezenței în ea a factorilor de coagulare și a riscului mai redus de reacții alergice față de albumină. De asemenea plasma conține un nivel mai redus de sodiu.

Tratamentul chirurgical constă în aplicarea *șuntului transjugular intrahepatic portosistemic (TIPS)*, a *anastomozelor portocave* sau a *șuntului peritoneovenos*. Orice pacient cu ciroză hepatică, care a dezvoltat ascită, poate fi considerat candidat pentru *transplant hepatic*, fiindcă prognosticul de lungă durată la acești pacienți este nefavorabil.

PERITONITA SPONTANĂ BACTERIANĂ

Peritonita spontană bacteriană (PSB) se definește ca infectarea lichidului de ascită asociată cu pozitivarea culturii bacteriologice și numărul de leucocite polimorfonucleare din lichidul de ascită > 250 celule/mm³ (0,25 x 10⁹/L), în absența sursei intraabdominale de infecție tratabile chirurgical.

FACTORII DE RISC:

- severitatea afectării hepatice (70% din episoadele de PSB au loc la pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C);
- proteina totală a lichidului de ascită < 1 g/dl;
- hemoragie gastrointestinală;
- infecția tractului urinar;
- suprapoluarea bacteriană intestinală;

- sursă iatrogenă a bacteriemiei, de ex. cateter urinar sau intravenos;
- unu sau mai multe episoade de PSB în anamneză;
- nivelul bilirubinei serice > 25mg/l.

TABLOUL CLINIC al PSB în majoritatea cazurilor (80-90%) este simptomatic și include:

- | | |
|-----------------------------|---------------|
| • febră; | • diaree; |
| • durere abdominală; | • ileus; |
| • encefalopatie hepatică; | • șoc; |
| • sensibilitate abdominală; | • hipotermie. |

Pacienții cu ascită și deteriorarea inexplicabilă a stării clinice sau cei care au testele de laborator patologice, necesită efectuarea paracentezei diagnostice cu evaluarea testelor de rutină și a examenului bacteriologic al lichidului ascitic.

TRATAMENTUL empiric trebuie început imediat după suspjecție clinică de PSB. După apariția rezultatelor examenului bacteriologic, ar putea fi necesară efectuarea modificărilor în tratamentul antibacterian, evitându-se aminoglicozidele, din cauza riscului de dezvoltare a insuficienței renale.

Scheme posibile de tratament:

- *cefatoxim* 2 g intravenos la fiecare 12 ore, minimum 5 zile;
- alte cefalosporine (*cefonicid, ceftriaxon, ceftrizoxim, cefadizim*);
- *amoxicilină* (1g) și *acid clavulonic* (200 mg) intravenos 3 ori pe zi, ~ 5 zile, urmat de administrarea orală a 500 mg/125 mg × 3 ori pe zi, ~ 3 zile;
- *ciprofloxacina* 200 mg intravenos la fiecare 12 ore, 7 zile;
- *ciprofloxacina* 200 mg intravenos la fiecare 12 ore, 2 zile, urmat de 500 mg per os la fiecare 12 ore, 5 zile.

Tratamentul cu *albumină* (intravenos, 1,5g/kg) în timpul stabilirii diagnosticului și 1g/kg timp de 3 zile reduce incidența alterării funcției renale și îmbunătățește supraviețuirea.

PROFILAXIA primară a PSB include: tratamentul ascitei și al afecțiunilor hepatice de bază; tratamentul antibacterian profilactic la pacienții cu risc crescut; eliminarea sursei potențiale de bacteriemie.

Pacienții cu nivelul proteinei în lichidul ascitic < 1g/dL sau hemoragie gastrointestinală sau cei care au avut un episod de PSB au un risc sporit de dezvoltare PSB și sunt candidați pentru tratament profilactic de lungă durată cu antibiotice orale: norfloxacină 400 mg o dată pe zi, ciprofloxacina 750 mg săptămânal.

Toți pacienții efectuează screening-ul și, în caz de necesitate, tratamentul infecțiilor tractului urinar. Cateterizarea vezicii urinare se evită. Cateterul intravascular este cauza a 4%- 20% de episoade de bacteriemie și folosirea lui trebuie redusă.

PROGNOSTIC. În ciuda tratamentului antibacterian eficient, prognosticul de lungă durată este prost, cu supraviețuirea la 1-2 ani de 30% - 20%.

Bibliografie

1. Bernard B, Grande JD, Nguyen Khac E, et al., *Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis*. Hepatology.1999;29:1655-1661.
2. Guarner C, Runyon BA., *Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. The Gastroenterologist 1995;3:311-328.
3. Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, et al., *Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt procedure for refractory ascites*. N Engl J Med 1995;332:1192-1197.
4. Porcel A, Diaz F, Rendon, et al., *Dilution hiponatriemia in patient with cirrhosis and ascites*. Arch intern Med 2002; 162:323-328.
5. Reynolds TB., *A.:cites*. Clin Liver Dis 2000; 4:151-168.
6. Ricard E, Soriano G, Novella MT, et al., *Amoxicillin-clavulanic acid vs. cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients*. J Hepatol. 2000;32:596-602.
7. Rimola A, Garcia- Tsao G, Navasa M, et al and the International Ascites Club., *Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document*. J Hepatol 2000;32: 142-153.
8. Such A, Runzon BA., *Spontaneous bacterial peritonitis*. Clin Infect Dis. 1998; 27:669-676.
9. Tito' L, Gine's P, Arroyo V, Planas R, Panes J, Rimola A, Llach J, et al., *Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites*. Gastroenterology 1990;98:146-151.
10. Yeung E, Wong F., *The managemint of cronic ascites*. Medscape general medicine 4(4),2002 <http://www.medscape.com/viewarticle/442364>.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Noțiunea de „encefalopatie hepatică” (EH) include spectrul de tulburări neuropsihice, potențial reversibile, care se dezvoltă în cadrul insuficienței hepatice și/sau a șuntului porto-sistemic; ce are ca substrat perturbarea difuză a metabolismului cerebral, ca urmare a metabolizării insuficiente (insuficiența hepatică) sau a ocolirii ficatului (șunturi porto-sistemice) de către produșii toxici azotați de origine intestinală, precum și sub acțiunea altor substanțe cu efect neurotoxic.

În 98% dintre EH cronică cauza este ciroza hepatică (CH). La 70% pacienți cu CH este prezentă EH cu grad divers de manifestare. EH latentă este prezentă la 51% - 62% dintre bolnavii cu ciroză hepatică.

EH acută se dezvoltă ca rezultat al necrozelor masive ale parenchimului hepatic, exprimate prin insuficiență hepatică severă. **EH cronică** se datorează reducerii funcției hepatice și/sau a șuntului porto-sistemic.

ETIOPATOGENIE. Cauzele principale ale dezvoltării EH sunt: insuficiența hepatică acută; ciroza hepatică cu sau fără șunt porto-sistemic și șuntul porto-sistemic în lipsa cirozei hepatice.

Factorul ce determină dezvoltarea encefalopatiei hepatice în caz de maladii hepatice acute este insuficiența hepatocelulară (encefalopatie endogenă), iar în caz de ciroză este determinant rolul șunturilor porto-sistemice (encefalopatie porto-sistemică). În cazurile când la dezvoltarea encefalopatiei au condus ambii factori, vorbim despre encefalopatie mixtă (porto-sistemică și endogenă).

Amoniacul, alte neurotoxine endogene (mercaptanele, fenolii, acizii grași cu lanț scurt și mediu), precum și dezechilibrul aminoacizilor (sporește conținutul aminoacizilor aromatici și descrește nivelul aminoacizilor cu lanț ramificat), ca rezultat al insuficienței hepatocelulare duc la edemul astrogliciei cu tulburări funcționale la acest nivel, la creșterea permeabilității barierei hematoencefalice, se dereglează neurotransmiterea și furnizarea compușilor macroergici pentru neuroni.

Hiperamonemiile se dezvoltă ca urmare a deficitului de sinteză a ureei în ficat, dar și prin șuntare porto-sistemică. Factori importanți pentru creșterea permeabilității barierei hematoencefalice pentru toxine sunt acidoza metabolică și tulburările electrolitice reprezentate de hiperkaliemie.

Tulburările de neurotransmitere sunt condiționate de creșterea în creier a concentrației GABA, de activizarea receptorilor GABA-ergici și benzodiazepinici.

Factorii declanșatori ai EH sunt: hemoragie gastrointestinală; administrare de preparate sedative și tranchilizante; tratament diuretic agresiv; consum de alcool; infecții; operație de anastomoză porto-cavală; abuz de proteine; intervenții chirurgicale; paracenteză cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari.

TABLOUL CLINIC este determinat de severitatea maladiei hepatice, de expresivitatea hipertensiunii portale, de funcția hepatică. Criteriul de bază pentru aprecierea stadiului EH este *starea cunoștinței*. Celelalte semne au valoare secundară (tab. 1).

Tabelul 1

CRITERII INTERNAȚIONALE DE EVALUARE A GRADULUI DE EH
(Asociația Internațională în studierea bolilor hepatice, 1992)

Stadiu	Status psihic	Tulburări motorii
Subclinic	Lipsa modificărilor de personalitate sau comportament la un examen obișnuit	Se relevă la îndeplinirea testelor psihomotorii standardizate (testul liniilor și al numerelor)
I	Apatie ușoară, pare puțin distrat, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie, oboseală precoce, dereglări de somn	Tremor ușor, tulburări de coordonare, asterixis (flapping tremor)
II	Somnolență, dezorientare, comportament neadecvat	Asterixis, dizartrie, reflexe primitive (de sugere), paratonie atactică
III	Sopor, dezorientare, vorbire nearticulată	Hiperreflexie, reflexe patologice (Gordon, Jucovski), mioclonie, hiperventilație
IV	Comă cu (IVA) sau fără (IVB) răspuns la stimuli dureroși	Rigiditate de decerebrare (membrele în extensie) Fenomene oculocefalice Disparația răspunsului la excitanții dureroși

DIAGNOSTIC. Encefalopatia hepatică este un diagnostic de excludere.

Dintre datele *anamnestice* sunt sugestive pentru EH: cunoașterea existenței patologiei ficatului (acute sau cronice), prezența factorilor declanșatori, anamnetic de EH suportată în trecut și/sau TIPS.

Tabloul clinic este dominat de *semnele insuficienței hepatice*, care sunt informative, dar nespecifice, deoarece absența lor nu exclude diagnosticul de EH. Acestea sunt: stigme hepatice (stelute vasculare, eritroză palmară, buze roșietice, unghii albe); foctor hepaticus; sindrom hemoragic (hemoragii nazale, gingivale, echimoze cutanate); icter; sindrom edematos-ascitic.

Examenul obiectiv poate decela prezența *semnelor de hipertensiune portală*: rețeaua venoasă a peretelui abdominal dilatată, ascită. Depistarea varicelor esofagiene este în favoarea HTP.

Diagnosticul EH presupune determinarea stadiului EH conform gradului tulburărilor de cunoștință, motorii, intelectuale, de comportament.

Investigațiile paraclinice includ efectuarea *testelor biochimice* care vizează afectarea funcției hepatice: *alterarea funcției de sinteză* (reducerea indicelui

protrombinic, a fibrinogenului; disproteinemie: hipoalbuminemie, proba cu timol crescută; hipocolesterolemie); *reducerea funcției de dezintoxicare* (hiperbilirubinemie, proba cu bromsulfaleină).

Pentru depistarea stadiilor precoce ale encefalopatiei hepatice este utilă *testarea psihometrică*: testul de unire a cifrelor, testul de conturare a figurilor punctate. Aceste teste sunt destul de sensibile, dar puțin specifice.

Aprecierea amoniemiei în sângele venos poate fi utilă când nu a fost confirmată patologia hepatică și în lipsa altor cauze de dereglare a cunoștinței. Însă, această analiză trebuie efectuată imediat după colectarea sângelui și necesită laborator bine dotat.

Este discutabilă utilitatea efectuării EEG în diagnosticarea EH, deoarece modificările (încetinirea activității α și apariția activității γ , ω) nu sunt strict specifice pentru EH și se observă și în encefalopatiile de altă genă.

Metode cu sensibilitate înaltă pentru depistarea EH latente și cu perspectivă sunt potențialele provocate encefalice și spectroscopia cu rezonanță magnetică.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Eliminarea altor cauze de comă:

- leziuni intracraniene: hematom subdural, hemoragie intracraniană;
- accidente cerebrovasculare, tumori, abcese;
- encefalopatii metabolice: hipoglicemie, disbalanță electrolică, anoxie, hipercapnie, uremie;
- hiperamoniemii din alte cauze: ureterosigmoidostomie, tulburări congenitale ale ciclului ureei;
- encefalopatie toxică provocată de alcool, sindrom de abținere, encefalopatie Wernicke;
- encefalopatie toxică indusă de droguri, medicamente sedative, antidepressive, antipsihotice, salicilate;
- encefalopatie postconvulsivă.

TRATAMENTUL EH este dificil, mai ales în stadiile avansate. Deși se aplică metode noi de tratament, letalitatea constituie 25-80%, în funcție de gravitatea EH.

Complexul de măsuri curative în cadrul EH presupune: identificarea și înlăturarea factorilor provocatori; dietă corespunzătoare; tratament medicamentos.

Măsuri generale. Regim la pat, la respectarea căruia scade producția amoniacului în mușchi. Când se ameliorează starea clinică, regimul la pat nu este bine să fie atât de strict, deoarece are loc atrofia musculară și crește catabolismul proteic al mușchilor. În scopul reducerii amoniemiei, în special în EH după hemoragie digestivă, este indicată evacuarea conținutului colonului și asigurarea tranzitului intestinal.

Identificarea și înlăturarea factorilor declanșatori. În unele situații manifestările clinice ale EH încetează după stoparea hemoragiei digestive, lichidarea focarului de infecție, a anemiei, normalizarea echilibrului electrolic și restabilirea volumului de sânge circulant, reducerea aportului de proteine în alimentație.

Măsuri dietetice. În EH avansată conținutul de *proteine* în alimentație nu trebuie să depășească 20-30 g/zi. După ameliorarea simptomatologiei, la fiecare 3 zile se adaugă câte 10 g proteine, până la nivelul de 1-1,5 g proteine/1kg masă corp. Sunt de preferat proteinele vegetale și din lactate. Abținerea îndelungată de la proteine astăzi nu este acceptată, deoarece astfel se induce catabolismul proteinelor endogene și creșterea nivelului de compuși azotați în sânge. Pacienților fără cunoștință li se indică alimentație parenterală, care include administrarea soluțiilor de aminoacizi, a preparatelor lipidice și a glucozei. De asemenea se solicită și suplimentul vitaminic necesar.

Tratamentul medicamentos. În EH se utilizează întreg complexul de măsuri, orientate spre menținerea funcțiilor vitale.

Remediile care reduc hiperamoniemia pot fi clasificate în trei subgrupe:

- preparate care inhibă sinteza amoniacului în intestin;
- preparate care stimulează inactivarea amoniacului în ficat;
- preparate acceptorii de amoniu în sânge.

Preparate care inhibă sinteza amoniacului în intestin. *Lactuloza (Duphalac)* este un dizaharid sintetic, care se dezintegrează în intestin sub acțiunea lactobacteriilor ureazonegative până la acid lactic și acid acetic. Doza este individuală, de la 30 până la 120 ml/zi. Se consideră optimă acea doză la care se obține scaun moale de 2-3 ori/zi. Lactuloza poate fi administrată și prin clistere (300 ml lactuloză + 700 ml apă de 2 ori/zi).

Cu scopul diminuării formării amoniacului în intestin se administrează și *preparate antibacteriene*. Actualmente cele mai utilizate sunt rifaximina (1200 mg/zi - 7 zile), metronidazolul (250 mg/zi), ampicilina (1500 mg/zi). Eficacitatea antibioticelor este similară cu cea a lactulozei, însă antibioticele înlătură mai repede simptomele EH. Preparatele antibacteriene se administrează în cure de 5-7-10 zile per os și nu pot fi utilizate cu scop de profilaxie de durată a EH.

Există relatări despre eficacitatea administrării *probioticeleor* pe cale orală. Acestea intervin în patogeniza EH prin normalizarea florei intestinale, astfel favorizând rezultatele tratamentului EH.

Pentru reducerea sintezei amoniacului în intestin, mai cu seamă în EH provocată de hemoragia gastrointestinală la bolnavii cu CH, se propune irigarea ortogradă a intestinului cu *soluție de mannit* (2000 ml-10%/zi prin sonda nazogastrică până la dispariția sângelui în masele fecale).

Preparate care stimulează inactivarea amoniacului în ficat. *Ornitin-aspartatul (hepa-merz)* la etapa inițială de tratament se administrează în perfuzii i/v 20-40 g/zi, cu viteza de până la 5 g/oră, la etapa ulterioară - per os în doză medie 18 g/zi. Reacțiile secundare apar rar (grețuri, vome) și dispar la micșorarea vitezei de perfuzie. Poate fi administrat concomitent cu lactuloza.

Ornitin- α -cetoglutaratul (ornicetil) se administrează i/v perfuzie 15-25 g/zi cu sol. glucoză 5% sau i/m 2-6 g/zi, doza depinde de gradul insuficienței hepatice.

L-carnitina induce ureogeneza, descrește nivelul amoniacului în sânge și în țesutul cerebral. Efectele pozitive au fost evidențiate la a 30-a zi și, mai ales, la a 60-a zi de tratament.

Preparate acceptorii de amoniu în sânge. Benzoatul de sodiu și fenilacetatul de sodiu leagă amoniacul cu formarea acidului hipuric. Un alt mecanism de acțiune al lor este activarea metabolismului glutamat/benzoat în hepatocitele perivenoase. Benzoatul de sodiu este pe larg utilizat în practica pediatrică în tratamentul hiperamoniemiilor înnăscute. În tratamentul EH aceste preparate sunt rar utilizate.

Infuzia de *soluții saline* și restituirea volumului de sânge circulant reduce amoniemia prin favorizarea excreției renale a amoniacului și prin reducerea amoniogenezei.

Preparate a căror acțiune este îndreptată asupra proceselor de inhibiție din SNC. La ele se referă antagonistul receptorilor benzodiazepinici – *flumazenilul*. Mecanismul lui de acțiune se realizează prin înlăturarea proceselor de inhibiție în SNC. După 1-1,5 ore de la administrarea flumazenilului în doza de 0,4-1 mg se reduce simptomatologia EH și se menține la același nivel pe parcursul a 2 ore după sistarea medicamentului. Lipsa efectului la administrarea intravenoasă a preparatului este considerată ca un indice de prognostic nefavorabil. Eficacitatea flumazenilului este deosebit de mare în tratamentul EH induse de benzodiazepine și de preparate sedative.

Acidul glutamic contribuie la dezintegrarea și la eliminarea amoniacului din sânge, crește rezistența la hipoxie, favorizează sinteza de ATP. În plus, servește ca neuromediator și stimulează transmiterea excitației în sinapsele SNC. Glutamina are un rol important în metabolismul azotului, reglând sinteza și dezintegrarea proteinelor, este material plastic și energetic pentru celule. Se administrează i/v perfuzie în doza de 300-500 ml – soluție 1%.

Medicamente cu mecanisme diferite de acțiune. În tratamentul EH se utilizează *soluții aminoacide* cu lanțul ramificat. Mecanismul acestora se realizează prin echilibrarea balanței aminoacizilor în organism. Utilizarea soluțiilor aminoacide este foarte binevenită în tratamentul formelor de ciroză cu intoleranță proteică.

Aminosteril N-hepa 10%- 500 ml în perfuzii i/v de 2-3 ori/săptămână. Acest preparat se deosebește prin conținutul redus de aminoacizi aromatici (fenilalanina, tirozina) și al metioninei, concomitent cu conținutul sporit de arginină (6,10 g/l) și al aminoacizilor ramificați esențial (valina, leicina, izoleicina) – 4,3 g/l.

Hepasol A conține asparaginat, sorbit, vitamine din grupul B, arginină, acid malonic. Reprezintă o combinație optimă de substanțe, surse nespecifice de azot, care se implică în ciclul acizilor tricarbonici și sinteza ureei. Este binevenit în tratamentul EH, datorită capacității de detoxicare și de reducere a hiperamoniemiei.

Enterosorbentii (carbolen, enterodez, enterogel, polifepan) se vor administra cu scop de dezintoxicare la bolnavii cu EH.

Suplimente ce conțin zinc. Mecanismul zincului în tratamentul EH se explică prin capacitatea lui de a inhiba activitatea oxidării peroxistice a lipidelor și prin participarea lui în metabolism în calitate de coenzimă a multor enzime, inclusiv

a celor care participă la sinteza ureei. Zincul (220 mg/zi) poate fi utilizat ca supliment în tratamentul de bază al EH.

Transplantul de ficat este unica metodă pentru bolnavii cu EH rezistentă la tratament și pentru insuficiența hepatică fulminantă.

În EH rezistente se propun metode de *dializă extracorporală* bazată pe albmine, sistemul MARS, push-pull sorbent-based pheresis, hemosorbție.

Dacă tratamentul EH este acceptat ca necesar, necesitatea **tratamentului EH latente** este încă discutabilă. Pacienții cu ciroză hepatică cu EH latentă deseori își continuă activitatea profesională. Din aceste considerente preparatele administrate nu trebuie să provoace disconfort în timpul lucrului. Cel mai cu perspectivă preparat în tratamentul EH latente este *ornitin-aspartatul* per os în doză nictemerală de 9-18 g/zi. Poate fi administrată *lactuloză (dufalac)* 30-60 ml/zi.

PROGNOSTICUL depinde de stadiul evolutiv al bolii de bază, în special de rezerva funcțională hepatică și de gradul encefalopatiei. Supraviețuirea în EH acută, provocată de hepatitele virale acute, de hepatita alcoolică, afectarea medicamentoasă acută a ficatului este joasă (circa 20%), pe când în EH la cirofici – de 70-80%.

Ca factori nefavorabili pentru EH se consideră: vârsta sub 10 și mai mult de 40 ani, prezența complicațiilor, creșterea timpului protrombinic >30 sec, hiperbilirubinemie >18 mg%, reducerea factorilor de coagulare V <20% și VII <9%, asocierea cu insuficiența renală acută, ficat mic, atrofic, modificări EEG (unde trifazice paroxistice și reducerea marcată a amplitudinii undelor).

PROFILAXIA primară a encefalopatiei hepatice la pacienții cu CH vizează tratamentul adecvat al cirozei, prevenirea decompensării parenchimotoase și/sau a hipertensiunii portale, profilaxia factorilor declanșatori (a hemoragiei digestive, evitarea consumului de alcool, a tranchilizantelor, a supradozării diureticelor, sanarea focarelor de infecție, luarea unei atitudini corecte în cazurile ce necesită corecție chirurgicală a hipertensiunii portale (TIPS), evitarea ad maximum, pe cât este posibilă, a intervențiilor chirurgicale). Pacienții cu ciroză hepatică trebuie examinați prin teste psihometrice o dată la 3-4 luni, pentru depistarea precoce și tratamentul la timp al encefalopatiei hepatice.

Profilaxia secundară a EH constă în tratamentul profilactic al bolnavilor ce au suportat EH sau al celor cu EH ușoară pentru a preveni exacerbarea simptomelor. Tratamentul profilactic are o importanță majoră când este bine condus și are un raport cost/eficiență convenabil.

Profilaxia factorilor declanșatori amoniogeni:

- prevenirea hemoragiilor digestive variceale și nonvariceale (evitarea corticosteroizilor, a antiinflamatorilor nonsteroidieni, tratamentul precoce și adecvat al ulcerului duodenal, gastric etc.);
- eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*;
- tratamentul rațional cu diuretice;

- tratamentul prompt al peritonitei bacteriene spontane;
- tratamentul prompt și în condiții de spitalizare al infecțiilor urinare, respiratorii etc.;
- combaterea constipației (lactuloză);
- aport proteic adecvat 1-1,2 g/kg corp (se dă preferință proteinelor de origine vegetală).

Profilaxia factorilor nonamoniogeni:

- administrarea cu prudență a benzodiazepinelor și a barbituricelor;
- corectarea permanentă a hipoxiei și anemiei;
- echilibrare hidrodinamică.

Bibliografie

1. Als-Nielsen B., Koretz R.L., Kjaergard L.I., et al., *Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy* // Cochrane Database Syst Rev, 2003 (2) : CD 001939
2. Av SP. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and advances in therapy. // Trop Gastroenterol. 2007 Jan-Mar;28(1):4-10.
3. Bauer E, Gendo A, Madl C, Garo F, Roth E, Kramer L., *Effects of sorbent suspension dialysis on plasma amino acid levels in cirrhotic patients with refractory hepatic encephalopathy*. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] // International Journal of Artificial Organs. 25(10):923-8, 2002 Oct.
4. Boyer TD, Wright TL, Manns MP., *Zakim and Boyer's Hepatology*. A textbook of Liver diseases. Vol 1. Saunders Elsevier USA, 2006: 311-331
5. Deshpande G, Adachi N, Liu K et al., *Recovery of brain dopamine metabolism by branched-chain amino acids in rats with acute hepatic failure*. // J Neurosurg Anesthesiol. 2007 Oct;19(4):243-8
6. Grigorescu M., *Encefalopatia hepatică*. // în *Tratat de Hepatologie*, Editura Medicală Națională, București, 2004: 226-243
7. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr et al., *Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis*. // Hepatology. 2007 Dec;46(6):1853-62
8. Hertz L, Kala G., *Energy metabolism in brain cells: effects of elevated ammonia concentrations*. // Metab Brain Dis. 2007 Dec;22(3-4):199-218.
9. Isobe-Harima Y, Terai S, Miura I et al., *A new hepatic encephalopathy model to monitor the change of neural amino acids and astrocytes with behaviour disorder*. // Liver Int. 2008 Jan;28(1):117-25
10. Kalaitzakis E, Björnsson E., *Lactulose treatment for hepatic encephalopathy, gastrointestinal symptoms, and health-related quality of life*. // Hepatology. 2007 Sep;46(3):949-50
11. Mullen KD, Amodio P, Morgan MY., *Therapeutic studies in hepatic encephalopathy*. // Metab Brain Dis. 2007 Dec;22(3-4):407-23.

12. Petrescu F., Mitruț P., *Encefalopatia hepatică* // Actualități în Gastroenterologie și Hepatologie. Sub red. T.Ciurea, O.Pascu, C.Stanciu. Editura Medicală, București, 2003: 709-725
13. Srivastava N, Singh N, Joshi YK., *Nutrition in the management of hepatic encephalopathy.* // Trop Gastroenterol. 2003 Apr-Jun;24(2):59-62
14. Stewart CA, Smith GE., *Minimal hepatic encephalopathy.* // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec;4(12):677-85
15. Udayakumar N, Subramaniam K, Umashankar L et al., *Predictors of mortality in hepatic encephalopathy in acute and chronic liver disease: a preliminary observation.* // J Clin Gastroenterol. 2007 Nov-Dec;41(10):922-6
16. Varghese J, Thiravia MA, Natarajan B, Venkataraman J., *Critical flicker test: yet another tool for minimal hepatic encephalopathy.*// Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 Nov;19(11):1031
17. Wright G, Jalan R., *Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.* // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(1):95-110
18. Zeng Z, Li YY., *Effects of lactulose treatment on the course of subclinical hepatic encephalopathy.* // Zhonghua Yi, Xue Zhi, 2003 Jul 10; 83(13): 1126-9
19. Ивашкин В.Т., *Болезни печени и желчевыводящих путей.* Москва, 2002: 492
20. Шерлок Ш., Дули Дж., *Заболевания печени и желчных путей.* Пер. с англ. Москва, 1999: 859

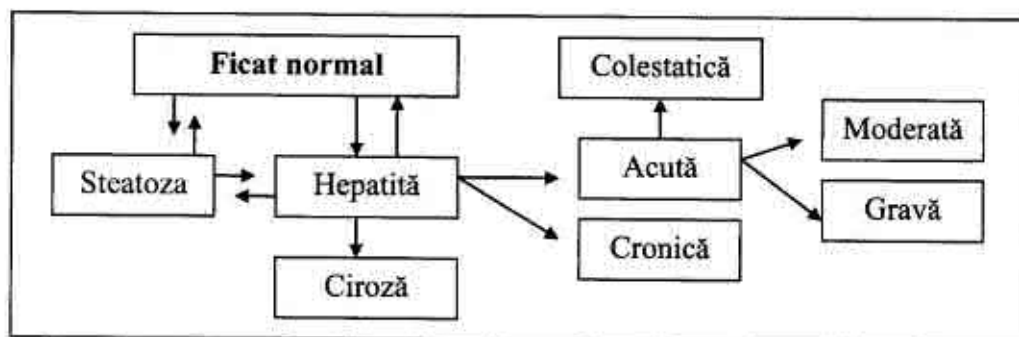
BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Boala hepatică alcoolică (ficatul alcoolic) include diverse modificări ale capacității structurale și funcționale ale ficatului, cauzate de consumul sistematic și de durată ale băuturilor alcoolice (tab. 1).

Spectrul ficatului alcoolic, conform Clasificării Internaționale a Bolilor, revizia X, include: *steatoza hepatică alcoolică; hepatita alcoolică (acută și cronică); fibroza și scleroza alcoolică a ficatului; ciroza alcoolică a ficatului.*

Tabelul 1

FORMELE FICATULUI ALCOOLIC



O particularitate distinctivă a bolii hepatice alcoolice (BHA), similară altor afecțiuni toxice exogene, este corelația certă între cantitatea și durata consumului de alcool și impactul hepatic al acestuia. Este important de menționat *reversibilitatea* leziunilor hepatice prin alcool în stadiile inițiale, iar la unii bolnavi chiar și la etape avansate ale bolii după abținerea totală de la băuturi alcoolice.

Boala alcoolică a ficatului este o cauză importantă a invalidizării și mortalității bolnavilor în toată lumea și se află pe locul doi printre indicațiile către transplant hepatic. În Europa, alcoolul este considerat cauza cea mai frecventă a cirozelor hepatice (50-70%). În SUA 5% - 10% dintre populație sunt consumatori cronici de alcool și necesită asistență medicală. La 15% dintre ei timp de 10-20 ani se dezvoltă ciroza hepatică. Studii epidemiologice au demonstrat existența unei corelații pozitive între consumul de alcool pe cap de locuitor și mortalitatea prin ciroză. Indicele consumului de alcool pentru Europa, conform datelor OMS este de circa 9,8 l/om/an, pentru Rusia - 15 l/om/an, în România se situează la 7,7 l/om/an.

Intensitatea și frecvența leziunilor hepatice alcoolice depinde de cantitatea și de durata consumului de alcool. Cantitatea de alcool necesară pentru a produce

leziuni hepatice severe este 60-70 g alcool absolut în zi pentru bărbați și mai mult de 20 g (20-40 g) pentru femei, consumat nu mai puțin de 5 ani. Consumul continuu de băuturi alcoolice este mai periculos decât cel intermitent. Leziunile hepatice nu sunt condiționate de tipul de băutură, ci de conținutul în alcool al acesteia (tab. 2).

Tabelul 2

CONȚINUTUL DE ETANOL PUR ÎN BĂUTURILE ALCOOLICE

Tipul băuturii alcoolice	Cantitate	Conținut de alcool pur
Rachiu, coniac, țuică	30 ml	10 g
Vin	100 ml	10 g
Bere	250 ml	10 g

Printre bolnavii cu etilism cronic, steatoza hepatică constituie 60-65%, iar ciroza hepatică se depistează în 20% cazuri, totodată, la 1/3 persoane abuzive de alcool nu se produc modificări hepatice, fapt ce sugerează existența unor factori de risc suplimentari în producerea ficatului alcoolic.

FACTORI DE RISC

Sexul individului. Femeile sunt mult mai susceptibile decât bărbații la apariția lezării hepatice alcoolice din cauza activității mai reduse a alcooldehidrogenazei gastrice. Efectul alcoolului la femei de asemenea este potențat de către hormonii endogeni (progesteron) și de contraceptive.

Factorii nutriționali. Diferite forme de malnutriție pot contribui la dezvoltarea patologiei hepatice alcoolice. Etanolul dereglează absorbția și depozitarea substanțelor nutritive, de asemenea, scade pofta de mâncare pe contul calorajului propriu înalt (7,1 kcal/g). Ca rezultat se dezvoltă deficiența cronică de proteine, vitamine, minerale. Mai important decât malnutriția pare rolul obezitității, care este considerată factor independent de risc pentru hepatopatiile alcoolice.

Infecția cu virusurile hepatotrope. Coexistența infecției cu virus B și C, a căror incidență la alcoolicii cronici este superioară celei din rândul populației generale, duce la o accentuare a severității bolii hepatice alcoolice. Virusul C este un factor de risc pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular la consumatorii abuzivi de alcool.

Factorii genetici și constituționali sunt unanim acceptați în inducerea bolii hepatice alcoolice, fapt susținut și de susceptibilitatea mai mare la alcool a gemenilor monoziгоți decât a celor dizigoți. Viteza de eliminare a alcoolului (diferă de cel puțin 3 ori) este determinată de polimorfismul genetic al sistemelor enzimatice: alcooldehidrogenaza (ADH), aldehyddehidrogenaza (ALDH) și sistemului microzomal de oxidare a alcoolului (MEOS). Predominarea celui mai activ izo-ferment al ADH - ADH2 care metabolizează rapid alcoolul în acetaldehidă și, în asociere cu forma anomală, mutantă a izoenzimei ALDH2 – alela ALDH2*2 (este

inactivă și nu participă la metabolizarea ulterioară a acetaldehidei) determină un nivel înalt al concentrației acetaldehidei. Acetaldehida acumulată condiționează sensibilizarea sporită către băuturile alcoolice, care se manifestă prin tahicardie, transpirații, hiperemia feței, arsuri epigastrice, astenie musculară, ceea ce deseori impune evitarea consumului de alcool. Dacă abuzul de alcool nu este sistat, aceste persoane au un risc superior de dezvoltare a hepatopatiei alcoolice din cauza formării intensive de acetaldehidă.

Toxicitatea înaltă a xenobioticelor poate interveni drept cofactor în inducerea ficatului alcoolic. Stimularea sistemului MEOS de către consumul prelungit de alcool sporește metabolizarea unor medicamente și compuși organici, a căror metaboliți uneori sunt mai toxici decât precursorii.

PATOGENIE

Metabolismul etanolului

Alcoolul ingerat este rapid absorbit de stomac și porțiunea superioară a intestinului subțire. Deoarece alcoolul nu poate fi stocat în organism, toată cantitatea este obligatoriu oxidată, predominant la nivel hepatic (80-90%). Circa 10-30% din alcool este metabolizat extrahepatic, la nivel gastric, colonic, renal și pulmonar. Excreția alcoolului se face în proporție de peste 90% sub formă de bioxid de carbon și apă, pe cale pulmonară și renală.

În ficat, alcoolul este oxidat de 3 sisteme de enzime: *sistemul alcooldehidrogenazei (ADH)*, localizat în citosol; *sistemul enzimatic oxidant microzomal (MEOS)*, localizat în reticulul endoplasmatic; *catalaza*, localizată în peroxizomi. Indiferent de calea metabolică, ca efect al oxidării primare a alcoolului rezultă acetaldehida, care ulterior se transformă, sub acțiunea aldehiddehidrogenazei (ALDH), în acetat (tab. 3). Acetatul este eliberat în circulație și catabolizat periferic în dioxid de carbon, apă și acizi grași.

Tabelul 3

METABOLISMUL ALCOOLULUI

1. Etanol + NAD⁺ → acetaldehidă + NAD H + H⁺
2. Acetaldehida + NAD⁺ + CoA → acetil- CoA + NAD H + H⁺

Sau altă schemă:



Notă: ADH – alcooldehidrogenaza; ALDH – aldehiddehidrogenaza

În procesul de metabolizare a alcoolului, NAD, care funcționează ca acceptor de hidrogen, modifică raportul NADH/NAD și, consecutiv statutul redox al ficatului. Dacă alcoolul este prezent în cantități mici, el este metabolizat în proporție de 90% de ADH. Când cantitatea de alcool crește, intervine sistemul MEOS, care are capacitatea de autoinducție. Inductibilitatea sistemului MEOS este implicată

în toleranța la etanol a alcoolicii și influențează metabolismul altor substanțe (anestezice, solvenți, medicamente), convertindu-le în metaboliți toxici, ceea ce explică sensibilitatea sporită a alcoolicii la substanțe toxice.

Mecanismele patologice implicate în patogeneza și progrediența hepatopatiei alcoolice sunt corelate și dependente de interacțiunea a două momente esențiale: hepatotoxicitatea directă a alcoolului și implicarea mecanismului imun, care acționează sincron, potențându-se (tab. 4).

Tabelul 4

MECANISMELE DE BAZĂ ALE ACȚIUNII ALCOOLULUI ASUPRA FICATULUI

- Dezorganizarea lipidelor membranelor celulare cu producerea modificărilor adaptive în structura lor
- Efectul de lezare al acetaldehidei
- Dereglarea funcției de detoxicare a toxinelor exogene de către ficat
- Dereglarea reacțiilor imune
- Creșterea colagenogenezei
- Stimularea cancerogenezei

Impregnarea cronică cu alcool determină afectarea hepatică prin combinarea mai multor factori (fig. 1).

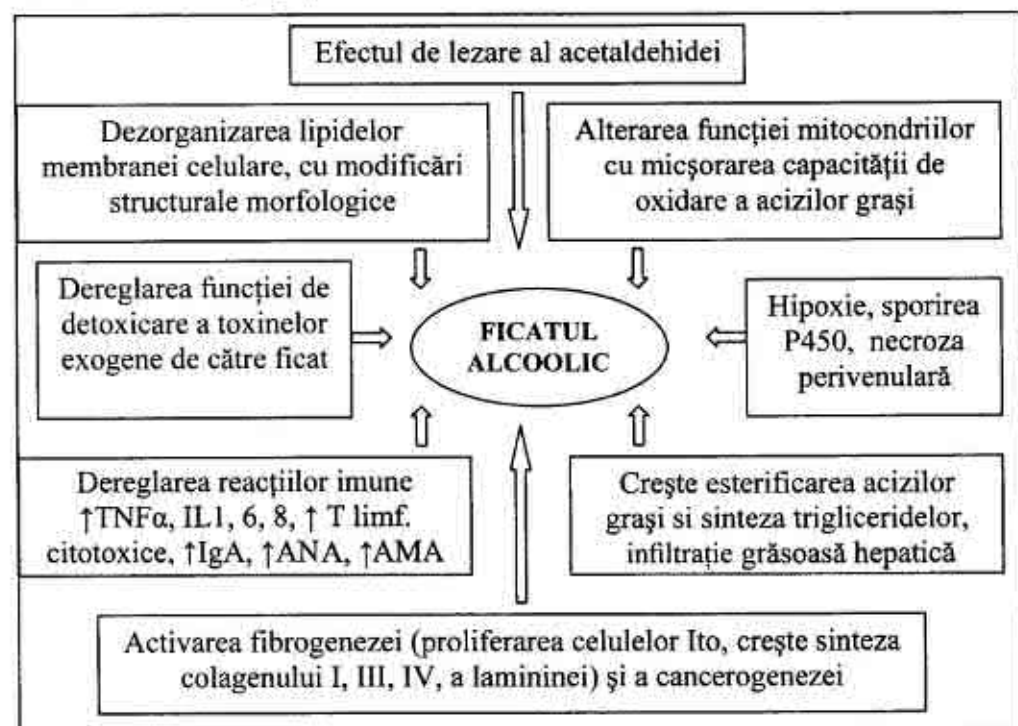


Fig. 1. Patogeneza bolii alcoolice a ficatului

Efectele toxice ale acetaldehidei constau în formarea de complexe acetaldehidă-proteină, ce servesc ca neoantigeni și împiedică polimerizarea microtubulilor; suprimă replicarea ADN; interferează cu lanțul mitocondrial de transport al electronilor; alterează membranele plasmaticе; promovează peroxidarea lipidelor prin generarea de radicali liberi și deplețiunea de glutation; favorizează activarea complementului; stimulează formarea de superoxizi; stimulează sinteza de collagen, procolagen și fibronectină.

Modificarea potențialului redox intracelular se realizează prin creșterea raportului NADH/NAD și reprezintă baza majorității modificărilor metabolismului intermediar apărute în urma abuzului de alcool. Excesul de NADH are ca urmare creșterea raportului lactat/piruvat, iar hiperlactacidemia contribuie la producerea acidozei și reduce eliminarea renală de acid uric, determinând hiperuricemia. Modificarea redox este implicată atât în formarea de collagen, alterarea metabolismului steroizilor și a gluconeogenezei, cât și în patogeneza ficatului gras, deoarece inhibă oxidarea acizilor grași și stimulează sinteza trigliceridelor.

Alterarea funcției mitocondriilor. Impregnarea prelungită cu alcool determină modificări persistente la nivelul mitocondriilor: creșterea generării de radicali liberi, modificarea potențialului membranar, mărirea volumului (megamitocondrii), rupturi ale ADN-ului cu inducerea apoptozei. Aceste fenomene condiționează scăderea capacității de oxidare a acizilor grași, element, la fel, implicat în depunerea grăsimilor în ficat.

Hipoxia și fibroza. Predominarea perivenulară (centrolobulară, zona III) a leziunilor alcoolice este explicată prin presiunea scăzută a oxigenului în această zonă și, deci, susceptibilitatea crescută la hipoxie și necroză, dar mai ales prin metabolizarea preferențială a etanolului în această arie, fapt sugerat de concentrația maximă a citocromului P450, care în componența sistemului MEOS participă în oxidarea alcoolului. Necroza și inflamația, induse de alcool, pot declanșa fibroza și pot favoriza dezvoltarea cirozei. Mai mult, alcoolul și metaboliții săi au efecte directe asupra metabolismului collagenului și asupra fibrogenezei, fapt ce explică de ce ciroza hepatică alcoolică poate surveni fără hepatită intermediară.

Stresul oxidativ. Consumul îndelungat de etanol determină creșterea producției de radicali liberi de oxigen și a peroxidării lipidelor, care constituie o verigă importantă în patogeneza bolii hepatice alcoolice.

Mecanismele imunologice. Pentru a explica progresiunea ficatului alcoolic în pofida sistării consumului de alcool au fost invocate mecanismele imunologice. Distribuția și persistența limfocitelor T CD4 și CD8 în infiltratul inflamator din țesutul hepatic, ca și expresia crescută a antigenilor HLA clasele I și II pe hepatocit și relația lor cu hialinul alcoolic și necroza evocă rolul limfocitelor T citotoxice în producerea ficatului alcoolic. Intervenția unui mecanism imunologic este atestată și de marea incidență a autoanticorpilor la pacienții cu boală

hepatică alcoolică - antinucleari și antimușchi neted; anticorpi împotriva unor neoantigeni derivați din hialinul alcoolic și complexe de proteină-acetaldehidă. Mecanismele imunologice umorale se manifestă prin creșterea nivelului imunoglobulinelor serice, predominant IgA, și depunerea IgA pe peretele sinusoidelor hepatice. La bolnavii cu boală hepatică alcoolică se apreciază nivel ridicat al citokinelor proinflamatorii: interleukina (IL) – IL-1, IL-6, IL-8, al factorului de necroză tumorală (TNF), care participă la interacțiunea celulelor imuno-competente. Totodată, hiperproducerea de TNF și IL-8 (factorul de chemotaxie a neutrofilelor), stimulând producerea formelor active ale oxigenului și a oxidului de azot, induce lezarea celulelor-țintă, determinând tabloul insuficienței poliorganice în hepatita alcoolică acută.

ASPECTE MORFOLOGICE

În termeni morfopatologici leziunile induse de alcool sunt: ficatul gras sau steatoza, hepatita acută alcoolică, hepatita cronică alcoolică, fibroza hepatică și ciroza hepatică.

Steatoza hepatică sau ficatul gras reprezintă cea mai precoce leziune, fiind considerată reversibilă. Macroscopic, ficatul este mărit, ferm, de culoare galbenă. Microscopic, tabloul în ficat poate avea aspect: *macrovezicular* cu infiltrare grăsoasă hepatocitară sub forma de picături mari (în hepatocit se observă o singură picătură de grăsime, care împinge nucleul la periferie), localizată în special în zona III; *microvezicular* numit și *degenerescență spumoasă alcoolică* ce se prezintă prin creșterea volumului hepatocitului, citoplasma este înlocuită cu picături mici de grăsime, are loc lezarea gravă a mitocondriilor, lipoliza intensă în hepatocite și distrucția ADN mitocondrial. Uneori pot fi observate *lipogranuloame* care se realizează prin ruptura hepatocitelor și eliberarea grăsimii în spațiul extracelular.

Hepatita alcoolică apare la circa 40% dintre consumatorii de alcool și se caracterizează prin următoarele elemente: balonizare și necroză hepatocitară; prezența de corpi Mallory; infiltrate inflamatorii cu predominarea polimorfonuclearelor neutrofile dispuse în jurul zonelor de necroză hepatocitară; prezența megamitocondriilor; fibroză perisinusoidală sau necroză hialină sclerizantă apărută prin depunerea colagenului tip I și tip III și a fibronectinei. Toate aceste aspecte se concentrează în zonele centrolobulare.

Fibroza perivenulară și pericelulară, elemente evidențiate în mod obișnuit în hepatita alcoolică, pot apărea și în absența inflamației, a necrozei hepatocelulare și a corpiilor Mallory. Se pare că alcoolul este direct fibrogenetic, iar fibroza izolată reprezintă, alături de hepatită, leziunea intermediară spre ciroză hepatică.

Ciroza hepatică alcoolică este, de regulă, de tip *micronodular*. Arhitectura este complet dezorganizată, se observă septuri fibroase, corelate cu necroza celulară (*creeping collagenosis*); proliferarea miofibroblaștilor și depunerea de

colagen în zona 3; deseori este prezentă infiltrația grasă a hepatocitelor și leziuni de hepatită alcoolică; frecvent se constată o creștere a conținutului de fier în hepatocite. În stadiile finale steatoza scade și ficatul arată astfel încât etiologia cirozei nu mai poate fi recunoscută.

FORME CLINICE

Steatoza hepatică este un stadiu precoce al hepatopatiei alcoolice ce apare la 70-90% dintre pacienții cu consum excesiv de alcool și reprezintă forma benignă a bolii, dar nu este lipsită de potențial evolutiv.

Manifestările clinice sunt necaracteristice: dureri surde în hipocondrul drept (datorate hepatomegaliei); sindrom dispeptic, greață, meteorism, anorexie, intoleranță la anumite alimente; astenie, scăderea performanțelor fizice și psihice, rareori se poate asocia icterul, sindromul Zieve sau insuficiența hepatică.

Examenul fizic. Semnul cel mai important, cel mai constant și adesea singurul, este hepatomegalia, prezentă la 60-80% dintre cazuri. Hepatomegalia este variabilă, de la câțiva centimetri sub rebordul costal până la dimensiuni impresionante, care ating creasta iliacă; suprafața ficatului este netedă, consistența fermă, sensibilitatea la palpate este modestă. Splina nu este palpabilă. Pot fi prezente eritem palmar, stelute vasculare, atrofie testiculară, ginecomastie, modificarea distribuției pilozității corporale, carențe nutriționale, teleangiectazii faciale, semne neurologice: polinevrita, delirium tremens; contractura de tip Dupuytren; porfiriea cutanată tardivă.

Semnele de laborator demonstrează creșterea discretă a bilirubinemiei, predominând bilirubina directă; transaminazele și γ -GTP sunt constant, dar moderat crescute; se determină frecvent majorarea moderată a glutamatdehidrogenazei (GDH) și transferinei carbohidrat deficientă; crește nivelul trigliceridelor și al colesterolului.

Ecografic, se apreciază hepatomegalie, hiperecogenitate uniformă a parenchimului, contur neclar, ecostructură hepatică omogenă (sindromul "crupelor de griș").

Hepatografia cu radiomuclizi pune în evidență tabloul "ficatului iritat", pot fi și dereglări ale funcției secretor-excretorie a ficatului.

Rolul esențial în evaluarea gradului și a tipului steatozei hepatice îl deține *puncția cu biopsie hepatică*.

Hepatita alcoolică este reprezentată de leziuni hepatice degenerative și inflamatorii, condiționate de intoxicația etilică. Se distinge hepatita alcoolică acută și cronică. Severitatea hepatitelor alcoolice variază de la forme asimptomatice la cele medii și până la cazurile cu insuficiență hepatică fulminantă și risc vital. Pacienții prezintă: astenie, oboseală, anorexie, grețuri, vărsături repetate, diaree cu steatoree, pierdere ponderală, dureri în regiunea ficatului, ascensiuni febrile.

Examenul fizic pune în evidență: icterul, hepatosplenomegalia, stelute vasculare, echimoze, eritem palmar, edeme, ascită, hipotensiune arterială, encefalo-

patie hepatică, hemoragie digestivă superioară, din cauza leziunilor locale sau a diatezei hemoragice. Semnele malnutriției și carențele vitaminice sunt prezente la majoritatea pacienților.

Examenle de laborator evidențiază permanent creșterea AST, ALT, raportul AST/ALT fiind mai mare ca 2; valori ridicate ale γ -GTP, GDH, transferinei carbohidrat deficiente, bilirubinei, fosfatazei alcaline, IgA. Hematologic, se observă anemie cu macrociteză; leucociteză (deseori considerabilă) cu neutrofilie, uneori cu reacții leucemoide; trombocitopenie; prelungirea timpului de protrombină. Scade albumina serică, cu timpul se micșorează IgG, K^+ , Zn^{++} .

Investigațiile imagistice (ecografia, tomografia computerizată) exclud alte afecțiuni hepatobiliare; uneori hiperplazia regenerativă focală poate da impresia de tumoare. Puncția-biopsie hepatică tranșează diagnosticul.

Hepatita alcoolică acută poate evolua în patru forme: forma latentă; *sindromul Zieve* (anemie hemolitică, icter, hiperlipidemie); forma anicterică; varianta colestatică.

Ciroza hepatică alcoolică reprezintă stadiul final, ireversibil al leziunilor hepatice de origine alcoolică. Tabloul clinic al cirozei hepatice alcoolice este variabil, având un spectru larg de forme, de la hepatomegalie anicterică până la insuficiența hepatică terminală; 10-20% dintre cazuri fiind descoperite accidental, cu ocazia unei laparotomii sau chiar la necropsie. Simptomatologia clinică, de regulă, se instalează insidios după 10 sau mai mulți ani de consum excesiv de alcool. Debutul bolii se manifestă prin simptome nespecifice:

- dispeptice: inapetență, grețuri, flatulență, balonări, uneori și vărsături;
- simptome generale: fatigabilitate, scădere ponderală, astenie fizică și hipotrofie musculară progresivă;
- dureri vagi localizate în cadranul abdominal superior, urmate de apariția semnelor de hipertensiune portală.

Examenul fizic pune în evidență hepatomegalia dură cu suprafața neregulată, marginea inferioară ascuțită. Splenomegalia se detectează clinic în 30-50% dintre cazuri, fiind însoțită sau nu de hipersplenism. Sunt prezente semne evidente de malnutriție. Febra sau subfebrilitatea este un semn remarcabil la o treime dintre pacienți. Stigmatul hepatic tegumentar și sindromul endocrin al cirozei apar mai frecvent și mai rapid decât în celelalte tipuri de ciroză.

Din punct de vedere clinic, ciroza matură, în formele avansate, se manifestă prin combinarea, în grad variabil, a principalelor sindroame hepatice: hipertensiune portală, sindromul ascito-edematos, hemoragipar, icteric, neuroendocrin, hepatorenal și al insuficienței hepatice.

Se menționează unele simptome de alarmă:

- febra, expresie a unui puseu de hepatită alcoolică sau a unei endotoxemie sistemice; se asociază frecvent peritonita bacteriană, pneumoniile;
- icterul, ca prim simptom clinic al cirozei (icterul revelator), expresie a unui hipersplenism sau al decompensării cirozei;

- durerea persistentă în hipocondrul drept ce poate indica apariția unui carcinom hepatocelular (hepatocarcinom-ciroză); cancerul hepatic primar apare la 20% dintre cei cu ciroză alcoolică, cu o incidență de 2-6 ori mai mare decât în alte etiologii.

Testele funcționale hepatice au fost descrise în hepatita alcoolică.

Sindromul Zieve este o formă clinică particulară a bolii hepatice alcoolice și se definește prin triada: icter de tip colestatic; hiperlipidemie; anemie hemolitică.

Simptomele clinice sunt: anorexie, greață, vărsături, diaree, astenie intensă, dureri în hipocondrul drept, febră și icter.

Biochimic, se determină: hiperbilirubinemie mixtă, predominând cea conjugată; creșterea fosfatazei alcaline; hiperlipidemie mixtă, cu predominanța trigliceridelor; hipercolesterolemie, hiperfosfolipidemie; anemie de tip hemolitic - reticulocitoză periferică și eritroblastoză medulară; rezistență globulară normală și testul Coombs negativ.

DIAGNOSTIC POZITIV

Anamneza este cel mai important criteriu care ne permite aprecierea existenței consumului de alcool. Deseori anamneza este dificilă, bolnavii nu colaborează satisfăcător cu medicul sau ascund categoric consumul de alcool. În practică se folosesc variate chestionare pentru a identifica consumul abuziv de alcool; cele mai uzuale sunt chestionarul CAGE, AUDIT.

Chestionarul CAGE cuprinde 4 întrebări:

1. Ați simțit nevoia să opriți (*cut*) consumul de alcool?
2. Vă indignați (*annoyed*) atunci când cei din jur (rude, prieteni) vă recomandă să reduceți cantitatea consumului de alcool?
3. V-ați simțit vreodată vinovat (*guilty*) din cauza excesului de alcool?
4. Ați simțit dorința de a consuma alcool dimineața (pentru a putea să vă treziți - *eye opener*)?

Prezența a două și a mai multor răspunsuri afirmative servește ca suspiecție de consum sistematic de alcool la pacient.

Specialiștii Organizației Mondiale a Sănătății au elaborat chestionarul **AUDIT** (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), care identifică dezordinile cauzate de abuzul de alcool și constă din 10 întrebări: trei întrebări privind obiceiurile actuale și șapte întrebări vizând obiceiurile anterioare referitoare la consumul de alcool (*tab. 5*). Fiecare întrebare are răspunsuri punctate de la 0 la 4; dacă scorul final este mai mare de 8, este înalt sugestiv pentru intoxicația alcoolică cronică.

Tabelul 5

CHESTIONARUL „AUDIT”

<p>1. Cât de des consumați alcool? 0=niciodată 1=lunar sau mai rar 2=2-4 ori pe lună 3=2-3 ori pe săptămână 4=mai des de 4 ori pe săptămână</p> <p>2. Câte porții consumați pe zi? 0=1-2 1=3-4 2=5-6 3=7-9 4=10 sau mai mult</p> <p>3. De câte ori consumați mai mult de 6 porții? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p>4. De câte ori în ultimul an nu ați fost capabil să vă opriți din băut odată ce ați început? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p>5. De câte ori în ultimul an nu v-ați putut face obligațiile din cauza consumului de alcool? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p>	<p>6. De câte ori în ultimul an ați avut nevoie să consumați alcool dimineața? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p>7. De câte ori în ultimul an v-ați simțit vinovat din cauza băuturii? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p>8. De câte ori în ultimul an nu v-ați amintit ce s-a întâmplat cu o seară înainte din cauza băuturii? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p>9. Dumneavoastră sau altcineva ați fost lezat din cauza băuturii? 0=nu 2=da, dar nu în ultimul an 4=da, în ultimul an</p> <p>10. Există cineva (familie, doctor, prieten) îngrijorat din cauza consumului dvs. de alcool? 0=nu 2=da, dar nu în ultimul an 4=da, în ultimul an</p>
--	---

Notă: O porție standard de băutură include 12 g alcool pur și este conținută în 180 ml vin, 360 ml bere, 45 ml băutură spirtoasă tare.

Datele clinice includ stigmatul consumului sistematic de alcool:

- exteriorul caracteristic: „*facies etilic*” realizat prin fața tumefiată, cianotică, capilaroză, teleangiectazii, conjunctive hiperemiate;
- tremorul degetelor, pleoapelor, limbii;
- deficit ponderal, rareori obezitate;

- contractura de tip Dupuytren;
- atrofie musculară; urme de combustii, fracturi osoase, degerături;
- semne de hipogonadism: ginecomastie, atrofie testiculară, modificarea distribuției pilozității corporale, eritem palmar și stelute vasculare;
- modificări de comportament și ale statutului emoțional: euforie, familiaritate, instabilitate emoțională, insomnie, deseori depresie.

Prezența efectelor extrahepatice ale alcoolului – cardiomiopatie dilatativă, pancreatită, neuropatie periferică, malnutriție, encefalopatie, gastrită erozivă, atrofică, ulcere peptice.

Testele de laborator caracteristice pentru ficatul alcoolic includ: creșterea activității AST mai mult decât ALT; sporirea considerabilă a izoenzimei mitocondriale a AST - mAST; majorarea titrului glutamat dehidrogenazei (GDH); se apreciază nivel crescut al gama-glutamyltranspeptidazei (γ -GTP); creșterea transferinei carbohidrat deficientă (CDT); hiperlipidemie realizată prin creșterea trigliceridelor și lipoproteinelor cu densitate mare (HDL); leucocitoză; sporirea volumului mediu eritocitar; hiperuricemie; hipopotasiemie; hipomagneziemie; creșterea nivelului IgA; indicatorii umorali ai fibrogenezei – valori crescute ale lamininei serice, procologenului III, apolipoproteinei A1, prolin-hidroxilazei; creșterea titrului citokinelor serice – factorul de necroză tumorală (TNF α), unele interleukine – IL-1, IL-6, IL-8.

Explorări imagistice

Explorarea radioizotopică este utilă în formele avansate ale hepatopatiei alcoolice, când poate evidenția un ficat mărit, cu fixare inomogenă sau, din contră – un ficat mic cu fixare redusă (ficatul fantomă). În ciroză se inversează raportul dintre lobul drept și cel stâng, care devine hiperfixant. Splenomegalia este, de regulă, prezentă cu fixare crescută.

Ecografia standard poate depista steatoza și modificările secundare cirozei: structură inomogenă, contur neregulat.

Ecografia Doppler relevă prezența circulației colaterale în alte teritorii (ligament rotund recanalizat, circulație perigastrică etc.). Prin evaluarea unor parametri hemodinamici ai venei porte (viteză medie, maximă, indice de congestie) se pot selecta pacienții cu ciroză latentă.

Computertomografia este utilă în evidențierea steatozei și a cirozei, deoarece aceste leziuni modifică densitatea țesutului hepatic.

Semnele histologice ce confirmă patologia hepatică alcoolică sunt: prezența în hepatocite a hialinului alcoolic – *corpusculi Mallory*; distrofia grăsoasă (degenerescență balonizantă și necroză); afectarea perivenulară a hepatocitelor; fibroza pericelulară cu aspect de rețea.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL trebuie să includă toate afecțiunile cronice hepatice de altă etiologie cu care ficatul alcoolic împarte tabloul clinic și, mai ales, pe cel histologic.

Cea mai dificilă sarcină este diferențierea de ficatul gras nonalcoolic sau de steatohepatita nonalcoolică (SHNA) care au, prin definiție, același tip de leziuni

histologice cu varianta alcoolică. Steatoza hepatică este o manifestare frecventă la pacienții cu obezitate, cu diabet zaharat, by-pass jejunoleal. O serie de medicamente, cum ar fi glucocorticoizii, metotrexatul, estrogenii în doze mari, amiodarona, de asemenea, pot induce steatoza hepatică. Pacientul cu SHNA este, de regulă, o femeie de vârstă medie, obeză sau diabetică, care nu are markeri clinici și paraclinici ai consumului de alcool și căreia i s-a efectuat biopsia hepatică din cauza unei hepatomegalii incerte sau a perturbărilor moderate în probele hepatice funcționale. Manifestările clinice sunt mai puțin manifeste decât în cazul hepatopatiei alcoolice. Diagnosticul diferențial este foarte dificil. Dozarea γ -GTP și a volumului eritrocitar mediu sunt neinformativ, deși un raport mai mare ca trei este sugestiv pentru boala hepatică alcoolică.

În stadiul inițial ciroza hepatică trebuie diferențiată de hepatita cronică alcoolică și de fibroza hepatică. Deoarece ciroza se dezvoltă lent, uneori este imposibilă o delimitare certă de hepatita cronică activă. Despre evoluția în ciroză a leziunilor hepatice mărturisesc semnele de hipertensiune portală.

Pot crea confuzii diagnostice unele boli pe care ficatul alcoolic le poate simula: obstrucția biliară cu colangită secundară; pancreatita cronică alcoolică cu stenoză a canalului biliar, abcesul hepatic, hemocromatoza idiopatică, carcinomul hepatocelular.

TRATAMENTUL patologiei hepatice alcoolice prevede, în primul rând, *suprimarea consumului de alcool*, care este elementul decisiv și cel mai important în tratamentul bolii hepatice alcoolice. Un rol important îl are respectarea *regimului alimentar* echilibrat, bogat în proteine, vitamine, cu aport caloric corespunzător stării de nutriție a bolnavului. Dieta va fi normo- sau hipercalorică, cu o valoare calorică cuprinsă între 30 și 50 kcal/kg corp/zi și cu un conținut proteic, în absența encefalopatiei, de 1-1,5 g/kg corp/zi. Se exclud alimentele prăjite, acre, sărate, conservele, produsele afumate (dieta nr. 5 după Pevzner). În boala alcoolică a ficatului se folosește pe larg și tratamentul medicamentos.

Hepatoprotectorii naturali de tipul *silimarinei* (*legalon*, *carsil*, *silibor*) posedă acțiune antioxidantă, stabilizează membrana hepatocitelor, previn acumularea colagenului, posedă acțiune imunomodulatorie, inhibă proliferarea limfocitelor. Se recomandă în doză de 300-500 mg/zi, administrată în 2-3 prize timp de 2-3 luni.

Fosfolipidele esențiale conțin molecule de polienil-fosfatidilcolină, cu concentrație mare de acizi grași polinesaturați. Funcția lor de bază constă în formarea membranelor celulare. În hepatita alcoolică acută este indicat tratamentul cu *Esențiale forte N* 5-10 ml \times 2 ori/zi, 3-4 săptămâni, apoi 2 capsule \times 3 ori/zi (300 mg/zi) după masă, 3-6 luni. Esențiale nu se recomandă pacienților cu component colestatic.

Acidul ursodeoxicolic (*ursofalk*, *ursosan*, *choludexan*) are efect imunomodulator și citoprotector prin combaterea efectelor colestactice induse de alcool. Schema de tratament - 15 mg/kg corp, seara, pe o durată nu mai mică de trei luni.

Pentoxifilina inhibă eliberarea TNF și a altor citokine, are acțiune antifibrotică, ameliorează microcirculația. Se administrează în doză de 400-600 mg/zi per os, timp de 2 luni. Având în vedere rolul TNF în fiziopatologia hepatitei alcoolice, a fost folosită terapia cu anticorpii anti-TNF de tipul *infliximab*-ului în condiții experimentale și în mici trialuri clinice, cu rezultate încurajatoare.

Aplicarea **glucocorticoizilor** în tratamentul hepatitei alcoolice acute este justificată de efectul lor imunodepresor, cu referire specială asupra răspunsului imun față de antigenul hialin; antifibrotic; de supresie a producției de colagen tip I și tip IV; de inhibiție a eliberării TNF-alfa. Se preferă *prednisolon*, 40 mg/zi, timp de o lună, după care doza se reduce treptat. Răspunsul la tratament este dictat de gravitatea afecțiunii. Se folosește, pentru evaluare, **indicele Maddrey**, care se calculează după formula: $4,6 \times [\text{timpul de protrombină (secunde)} - \text{timpul de control}] + \text{bilirubina totală (mg\%)}$. Efectele benefice ale glucocorticoizilor se înregistrează la indivizii cu afecțiune severă – indice Maddrey peste 32. Corticoterapia nu este indicată pacienților cu hemoragie digestivă superioară, infecții sistemice, insuficiență renală.

Propiltiouracilul blochează starea hipermetabolică indusă de alcool, protejând zona perivenulară de agresiunea hipoxică. Se recomandă în doză de 300 mg/zi, pe termen lung. Nu este un tratament larg acceptat, fiind grevat de riscul hipotiroidiei, dar se recomandă celor cu hepatită severă, mai ales dacă ei continuă să bea.

Hormonii steroizi androgeni și anabolizanți au fost utilizați pentru efectele anabolizante. Se administrează pacienților cu hepatite alcoolice moderate sau severe, cu malnutriție moderată. Oxandrolonul în doze de 60-80 mg/zi, 1-3 luni, nu are efecte secundare și ameliorează rata de supraviețuire pe termen lung.

Colchicina inhibă chemotaxia leucocitelor polimorfonucleare la sediul inflamației, reduce rata depunerii de colagen în ficat și gradul fibrozei. Se administrează în doză de 1 mg/zi, 5 zile pe săptămână, timp îndelungat.

S-adenozil-L-metionina (heptral) ameliorează funcția hepatocitelor din conținutul creșterii fluidității membranei, ameliorează leziunile mitocondriale și reface depozitele de glutatation, crește eliminarea radicalilor liberi și a altor metaboliți toxici din hepatocite, sporește activitatea colagenazei, împiedicând dezvoltarea fibrozei și a cirozei hepatice. Se administrează *heptral* 400 mg, 2 ori/zi, 1-2 luni.

La pacienții cu patologie hepatică alcoolică se utilizează frecvent preparate cu efect antioxidant - *vitamina E, A, silimarina, selenium, zinc, triovit, trivi plus* – care, posedând proprietăți de protecție împotriva radicalilor liberi, influențează pozitiv rezultatele tratamentului. La alcoolicii cu denutriție este utilă *suplimentarea nutrițională*, care include administrarea de vitamine (B_1 – 50 mg/zi, B_6 – 250 mg/zi, B_{12} – 200 mg/zi, C – 1,0 g/zi, acid folic 10-20 mg/zi) și minerale (Zn, Mg). Administrarea aminoacizilor nonaromatici este rezervată pacienților cu icter și insuficiență nutrițională importantă.

Tratamentul complicațiilor cirozei alcoolice este același ca și pentru altă formă de ciroză hepatică.

Transplantul de ficat înregistrează o rată a recidivelor mai redusă decât pentru celelalte forme de ciroză, supraviețuirea posttransplant la 5 ani fiind de 70%. Selectarea pentru transplant include următoarele condiții: abținerea de la consumul de alcool cel puțin 6 luni, absența leziunilor extrahepatice, stare economică bună și stabilă.

PROGNOSTICUL este dependent de tipul leziunii histologice, cel mai grav fiind cel al cirozei hepatice alcoolice. Factori importanți de prognostic nefavorabil sunt abuzul cronic de alcool, persistența inflamației, hiperbilirubinemia importantă, transaminaze mari, albumina scăzută și timpul de protrombină prelungit.

PROFILAXIE. *Profilaxia primară* constă în eliminarea cauzei, cea mai eficace măsură de prevenție fiind micșorarea consumului de alcool. Acest obiectiv trebuie realizat cu ajutorul guvernului, mass-media, sistemului de educație publică și prevede interzicerea publicității pentru alcool, restricția accesului la alcool, reducerea producerii de băuturi alcoolice, organizarea lecțiilor, convorbirilor cu populația, propaganda medicală antialcoolică. Se impune o depistare activă și o supraveghere medicală a alcoolicilor cronici, în vederea depistării precoce a atingerii viscerale, respectiv hepatice. *Profilaxia secundară* prevede stoparea consumului de alcool și tratamentul respectiv odată cu descoperirea patologiei hepatice alcoolice, introducerea unui program complex de reabilitare, ceea ce poate avea efecte benefice curative și de prevenire a evoluției maladiei.

Bibliografie

1. Dey A and Cederbaum AI, *Alcohol and oxidative liver injury*. Hepatology, 2006. 43 (Suppl 1): S63-S74.
2. Dufour JF, Oneta CM., *Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis*. Ther Umsch. 2004 Aug;61(8):505-12.
3. Elphick DA, Dube AK, McFarlane E, Jones J, Gleeson D., *Spectrum of liver histology in presumed decompensated alcoholic liver disease*. Am J Gastroenterol. 2007 May;102(5):1141.
4. Fehér J, Lengyel G, Szabó G., *Carbohydrate-deficient transferrin as the marker of alcohol abuse*. Orv Hetil. 2006 Oct 8;147(40):1915-20.
5. French SW., *Mechanisms of alcoholic liver injury*. Can J Gastroenterol 2000 Apr; 14(4): 327-32.
6. Haber P, Warner Ross, Seit Devanshi et al., *Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis*. // Journal of Gastroenterology, Hepatology – 2003 – Vol. 18 (12). p. 1332-1344.
7. Howard Worman, MD, *Alcoholic Liver Disease*. Medically Reviewed On: 2006. March 31.
8. Koivisto H, Hietala J, Niemelä O., *An inverse relationship between markers of fibrogenesis and collagen degradation in patients with or without alcoholic liver disease*. Am J Gastroenterol. 2007 Apr;102(4):773-9.

9. Lieber CS., *Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years*. Rocz Akad Med Bialymst. 2005; 50:7-20.
10. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al., *The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids*. Hepatology. 2007. 45(6):1348-54.
11. Maher JJ., *Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis*. Curr Gastroenterol Rep. 2007; 9(1):39-46.
12. Seitz HK, Lieber CS, Stickel F, et. al., *Alcoholic liver disease: from pathophysiology to therapy*. Alcohol Clin Exp Res. 2005 Jul;29(7):1276-81.
13. Shelly C, Luz Martínez-Chantar, M. Mato., *Methionine adenosyltransferase and S-adenosyl-L-methionine in alcoholic liver disease*. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2006, 21 (s3), p. S61-S64.
14. Stewart SF, Day CP., *Alcoholic liver disease*. In Zakim and Boyers Hepatology. A textbook of liver disease. Fifth edition. T. Boyer, T. Wright. Vol. 2. 2006, Elsevier. p. 579-623.
15. Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007 Jan;4(1):24-34
16. Trifan A., Carol Stanciu., *Alcoolul și ficatul*. În: M. Grigorescu. // *Tratat de hepatologie*. București, 2004, p. 487-507;
17. Yip WW, Burt AD., *Alcoholic liver disease*. Semin. Diagn. Pathol. 2006; 23 (3-4):149-60.
18. Калинин А. В. *Алкогольная болезнь печени в Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение*. Под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. Москва, 2007, с. 421-438.
19. Хазанов А. И., *Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени*. Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол. 2003 – № 2, с. 13-20.
20. Шерлок Ш., Дули Дж., *Заболевания печени и желчных путей*. // Пер. с англ. Москва, 1999, с. 440-462.

CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

Ciroza biliară primitivă (CBP) este o patologie colestatică cronică progresivă de etiologie necunoscută, cu patogenie autoimună, caracterizată morfologic prin inflamația granulomatoasă distructivă a ducturilor biliare intrahepatice interlobulare și septale, asociată cu prezența anticorpilor antimitocondriali, prurit și icter colestatic.

Boala afectează preponderent femeile ($\approx 90\%$ cazuri) cu vârsta medie: 40 - 60 ani, ce poate varia de la 20 la 80 ani. La bărbați (10% bolnavi) boala are evoluție analogică. Incidența CBP este de 5,8 - 15 cazuri, iar prevalența este de 37 - 144 cazuri pe an la un milion de locuitori, fiind majorată în regiunile industriale. CBP este mai frecvent înregistrată în Marea Britanie și în Scandinavia. S-au atestat cazuri familiale ale bolii, ce sugerează implicarea cauzei genetice. Boala progresează lent, rămânând mulți ani asimptomatică, dar de îndată ce pacienții devin simptomatici evoluția este mai rapidă și nefavorabilă. Actualmente diagnosticul de CBP se stabilește în stadii mai precoce (40 - 60% la momentul confirmării diagnozei nu prezintă manifestări clinice). Supraviețuirea este în medie 10 ani pentru pacienții asimptomatici și 7 ani pentru cei simptomatici.

ETIOPATOGENIA. CBP este o patologie de etiologie necunoscută, declanșatori fiind considerați factorii:

- *infecțioși* – bacterii (*E. Coli*), *Rickettsia prowazekki*, virusuri, fungi, protozoare;
- *toxici* - medicamentoși și chimici;
- *de mediu* – în mediul urban este crescută prevalența CBP comparativ cu mediul rural;
- *endocrini* – predominarea patologiei la persoanele de sex feminin (una din ipoteze sugerează că boala este condiționată de frecvența crescută a monosomiei X cromosomului în celulele limfoide);
- *genetici* – spre deosebire de majoritatea bolilor autoimune, CBP nu este legată de unele din alelele complexului de bază de histocompatibilitate; s-a relevat doar frecvența crescută a polimorfismului genului receptorului către vitamina D.

Ca mecanism de afectare a căilor biliare se presupune a fi patogenia autoimună, confirmată prin tulburări în sistemul imun celular și umoral, circulația anticorpilor autoimuni, prezența granulomului inflamator în țesutul ficatului și în ganglionii limfatici adiacenți și asocierea patologiei cu multiple boli autoimune.

Fenomenul imunopatologic de bază este formarea de anticorpi antimitocondriali (AAM). Antigenii, recunoscuți de AAM se localizează preponderent pe membrana internă a mitocondriilor, dar s-a demonstrat posibilitatea expresiei lor

pe suprafața luminală a epiteliului biliar. CBP este unica boală în care se determină limfocite T și B ce reacționează cu complexul piruvatdehidrogenazic E2 (CPD-2). Rol de bază în afectarea ducturilor biliare intrahepatice au limfocitele T autoreactive, specifice pentru CPD-E2; au receptori CD4, CD45RO, de asemeni receptori ai T limfocitelor din grupul a/b, reacționează cu HLA-DR53. S-a demonstrat prezența în infiltratele inflamatorii a limfocitelor CD4⁺ și CD8⁺. Într-un șir de cercetări a fost stabilită predominarea printre limfocitele CD4⁺ a T-helperilor de tip I, ce stimulează răspunsul imun prin producerea de IFN- γ și a interleukinei-2. Moartea celulelor epiteliului ducturilor biliare are loc prin apoptoză, care poate fi realizată atât de limfocitele T-helper de tip I, ce poartă ligandul Fas, cât și de citokinele secretate de această subpopulație de limfocite. Toate aceste anomalii imunologice provoacă distrucția ducturilor biliare interlobulare și septale cu dezvoltarea ductopeniei, a colestazei, care ulterior va favoriza fibrogeneza.

TABLOU CLINIC

Astenia fizică este prezentă la 70 - 78% pacienți cu CBP, nu corelează cu severitatea afectării ficatului.

Pruritul se întâlnește la 30 - 70% pacienți. Este unul dintre cele mai frecvente simptome, poate apărea oricând în evoluția CBP, dar cel mai frecvent precede icterul cu 6 - 24 luni. În 25% cazuri pruritul apare simultan cu icterul. Pruritul poate fi local sau difuz, de obicei, se intensifică în timpul nopții (condiționat de colestază) și la contact cu lână și alte țesături, la atingerea tegumentelor. Odată apărut, pruritul poate deveni intens, cauzând insomnie și dereglări psihoemoționale, dar pe parcursul evoluției bolii, la etapa finală, când sunt prezente semnele majore de insuficiență hepatică, pruritul devine mai puțin exprimat sau chiar dispare.

Icterul colestatic este un semn clinic important, care progresează rapid și are semnificație de prognostic nefavorabil.

Dureri permanente în pântatul superior abdominal pe dreapta se observă la 17% bolnavi cu CBP și *disconfort abdominal* cu această localizare se atestă la \approx 10% pacienți. Durerile cu timpul pot să se reducă.

Malabsorbția cu deficiența vitaminelor liposolubile, de obicei, apare în stadiile mai tardive, este cauzată de insuficiența secreției acizilor biliari în duoden. *Steatoreea*, detectată la pacienții cu CBP, este însoțită de scăderea masei ponderale, pierderea masei musculare. Ca urmare a steatoreei se poate dezvolta *diareea*. În serul acestor pacienți se determină cantități scăzute ale vitaminelor liposolu-

Tabelul 1

PREZENTAREA PACIENTULUI CU CBP LA DEBUT (după G. Boyer, 2006)

Semnul caracteristic	Prevalența (%)
Asimptomatic	40
Sindromul Sicca	70
Fatigabilitate	60
Prurit	35
Hepatomegalie	25
Splenomegalie	15
Icter	10
Xantelasme	10

bile (A, E, D și K), care condiționează apariția unor semne clinice caracteristice. Insuficiența vitaminei A provoacă apariția orbirii nocturne. Deficiența vitaminei E cauzează dereglări neurologice cu afectarea preferențială a coarnelor posterioare ale măduvei spinării, caracterizată prin areflexie, ataxie și scăderea proprioreceptivității, uneori se depistează modificări electromiografice.

Modificările metabolice osoase. Osteoporoza (35%) este o manifestare frecventă în CBP avansată. Clinic, pacienții manifestă osalgii, colaps spontan al vertebrelor și multiple fracturi osoase, căderea dinților. Sunt afectate mai frecvent oasele trabeculare comparativ cu oasele lungi. În patogenia osteoporozei rol important au predispoziția genetică, malabsorbția calciului și a vitaminei D, insuficiența pancreatică etc.

Hiperlipidemia este frecvent întâlnită la pacienții cu CBP. *Xantomatoza* (10%) este condiționată de depunerile de lipide, dar nu întotdeauna este asociată cu hipercolesterolemie, cu toate că aceasta frecvent se depistează în CBP. Xantoamele uneori apar spontan, se localizează mai frecvent pe pleoape (*fig. 1*) (*xantelasme*), dar se relevă și pe palme, fese, tălpi, degete etc. Ele pot să provoace polineuropatie periferică, manifestată prin durere și parestezii în regiunea degetelor. Xantelasmele pot dispărea spontan, odată cu progresarea bolii.



Fig. 1. Xantelasme în CBP

Hiperpigmentarea tegumentelor (25%) cu localizarea mai frecventă în spațiul interscapular, dar se poate răspândi pe toată suprafața corpului, apare odată cu progresarea bolii. Se mai pot observa *teleangiectazii*, *excoriații*. Tegumentele degetelor, pe glezne și gambe devin îngroșate, rudimentare. Frecvent

se detectează „degetele de toboșar” la mâini, uneori se poate dezvolta osteoartropatia hipertrofică.

La pacienții cu CBP se relevă *hepatomegalia* (70%), *splenomegalia* (15%). Semnele *hipertensiunii portale* se depistează, de obicei, în stadiile avansate ale bolii. Ascita, hemoragia din varicele esofagiene și encefalopatia hepatică se dezvoltă mai rar. *Hipotrofia musculară* la membre și edemele se pot depista în stadiile avansate ale bolii ca manifestare a insuficienței hepatice.

Sindromul hemoragic survine în urma reducerii funcției hepatice și a tulburărilor de absorbție a vitaminei K.

Starea febrilă nu este caracteristică pentru evoluția CBP.

Peste 80% pacienți cu CBP suferă de patologii concomitente autoimune și dismetabolice (*tab. 2*); sunt posibile boli ale rinichilor: glomerulonefrita membranoasă IgM-asociată, acidoza tubulară renală, hipouricemia, bacteriuria (asimptomatică); calculi în căile biliare; boli inflamatorii ale intestinului; cancer hepatocelular etc.

Tabelul 2

MANIFESTĂRILE CIROZEI BILIARE PRIMITIVE

Semne specifice pentru CBP	Maladii cu care se poate asocia CBP
Astenie fizică Prurit cutanat Icter Osteoporoză Xantomatoză Malabsorbția vitaminelor liposolubile Infecții ale căilor urinare Tumori maligne	Disfuncția glandei tiroide Sindromul Sjögren CREST- sindromul Sindromul Raynaud Artrita reumatoidă Afectarea jejunului (de tipul enteropatiei glutemice) Boli inflamatorii intestinale Pneumonita interstițială, alveolita fibrozantă Anemia Biermer

Formele clinice ale CBP:

- *asimptomatică* (25 - 40%) – manifestările clinice lipsesc, dar sunt prezente criterii paraclinice de laborator (valori crescute ale fosfatazei alcaline, bilirubinemie, prezența AAM), descoperite întâmplător în timpul investigațiilor de rutină;
- *simptomatică* – forma clasică cu tablou clinic manifest caracteristic CBP;
- *fără colestază* – prezența AAM în absența colestazei biologice;
- *seronegativă* <(5-10%) – manifestări clinice, histologice și evolutive, caracteristice CBP în absența AAM;
- *forma mixtă* (10%) – asocierea a două patologii: hepatita autoimună, care poate precede, însoți sau complica evoluția CBP; se determină creșterea semnificativă a nivelului transaminazelor serice, se atestă anticorpi autoimuni: antifibră musculară netedă, antinucleari la un titru înalt 1/80 și sunt prezente modificări histologice caracteristice ambelor patologii.

Tabelul 3

**STADIILE CLINICE ALE CBP
(după Schaffner și Poper)**

Stadiu clinic	Tablou clinic
Presimptomatic	Astenie, prurit tranzitor, hepatomegalie moderată
Oligosimptomatic	Prurit intens, astenie pronunțată, hepatomegalie (50% pacienți)
Simptomatic anicteric	Prurit invalidizant, astenie marcată, xantelasme, xantoame, leziuni de grataj, hepatomegalie constantă, splenomegalie 20%
Simptomatic icteric	Icter, steatoree, deficiențe vitaminice etc.
Stadiu final	Tabloul cirozei hepatice: encefalopatie, hemoragii digestive etc.

DIAGNOSTICUL CBP. Pentru stabilirea diagnozei CBP sunt 3 criterii de bază: anticorpi antimitocondriali în ser, sindrom colestatic, modificări histologice caracteristice în ficat.

Sindrom colestatic. Cele mai frecvente modificări biochimice: creșterea *fosfatazei alcaline* (FA) (de 3 - 4 ori de la normă), a *gamaglutamiltranspeptidazei* (GGTP) și a altor enzime de colestază (*leucin-aminopeptidaza*, *5-nucleotidaza*, *glutamat dehidrogenaza*). Majorarea evidentă a *bilirubinei serice* la debutul bolii este rar întâlnită, de obicei, pe fondul manifestărilor clinice ea nu depășește 35 mcmol/l. În CBP se atestă preponderent creșterea bilirubinei din contul fracției conjugate. Majorarea *colesterolului* nu are caracter permanent, tendința de creștere scade odată cu progresarea bolii, dar și pe fondul tratamentului cu AUDH. În cadrul colestazei se atestă creșterea *acizilor biliari*.

Sindrom citolitic. Transaminazele serice sunt crescute moderat.

Sindrom imunoinflamator. Principalul marker al CBP este prezența în ser a *anticorpilor antimitocondriali* (AMA). Sensibilitatea și specificitatea AMA în CBP este foarte înaltă, atingând 95%. Are importanță diagnostică *hipergamaglobulinemia* cu majorarea preponderentă a IgM (95%). În CBP se mai relevă: prezența factorului reumatoid - (25%); anticorpi autoimuni (antinucleari, antimușchi netezi etc.); creșterea CIC; dereglări ale sistemului imun celular (creșterea activității citolitice a T-killerilor etc.).

Examen instrumental. *Examenul ecografic* este important de efectuat tuturor pacienților cu colestază. În CBP nu există o dilatare a căilor biliare intrahepatice. Dacă sistemul biliar se determină normal și este prezent testul AMA pozitiv, nu este necesară investigarea radiologică a canalelor biliare. La 15% din pacienți se atestă o limfadenopatie portală. În cazul diagnosticului de CBP incert se recomandă efectuarea *colangiografiei*.

Biopsia hepatică nu este esențială pentru diagnostic, dar ne ajută în confirmarea diagnosticului de ciroză biliară primitivă. *TC* se utilizează pentru aprecierea hipertensiunii portale, a semnelor de ciroză, la 81% bolnavi cu PCB se relevă mărirea ganglionilor limfatici în ligatura gastro-hepatică și hilul hepatic.

Tabelul 4

STADIILE CIROZEI BILIARE PRIMITIVE

Tablou histologic	Indicii de laborator	Tablou clinic
Stadiul I Inflamația tracturilor portale, distrucția ducturilor biliare și proliferarea lor	Creșterea nivelului FA, GGTP, majorarea moderată a nivelului ALT și AST, nivel normal sau crescut al Ig M, prezența AMA	Astenie generală, anorexie, grețuri, dureri în hipocondrul drept, prurit cutanat

Continuarea tab. 4

Stadiul II Infiltratul limfocitar se extinde spre parenchimul periportal al ficatului	Nivelul FA și GGTP este în continuă creștere, majorarea IgM, titru înalt al AMA	Simptomele stadiului I, xantoame, xantelasmae,
Stadiul III Intensificarea proliferării țesutului conjunctiv	Modificările prezente în stadiul II, majorarea nivelului IgG și a bilirubinei	Simptomele stadiului II, icter, steatoză ușoară
Stadiul IV Prezența modificărilor caracteristice cirozei hepatice	Modificările prezente în stadiul III, creșterea continuă a nivelului bilirubinei și prezența grăsimilor în masele fecale	Dilatarea varicoasă a venelor esofagiene, edeme, ascită

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Diagnosticul diferențial este vast. Se face cu: colestaza familială benignă recurentă; colestaza în sarcină; colangita sclerozantă primară; colestaza medicamentoasă; obstrucțiile căilor biliare (concremenți, stricturi, tumori); hepatitele granulomatoase (sarcoidoză, tuberculoză, boala Crohn); hepatita autoimună; hepatitele virale etc.

TRATAMENT. Recomandări generale: excluderea alcoolului, fumatului, limitarea strictă a preparatelor cu efect hepatotoxic. Alimentația va corespunde patologiei hepatice.

Acidul ursodeoxicolic (AUDC) este asociat cu creșterea supraviețuirii în PCB. Sub influența AUDC încetinește progresarea bolii. AUDC crește rata de transport al acizilor biliari intracelular în celulele hepatice și în canaliculele biliare, are efect coleretic, posedă acțiune citoprotectivă, imunomodulatoare, hipolipemiantă și litolică. Medicamentul este inofensiv, efectele adverse sunt foarte rare, mai frecvent depistându-se diareea. Este administrat 13 - 15 mg/kg pe zi în doză divizată sau într-o singură priză (seara). În cazul indicării concomitente a *colestiraminei*, este necesară o pauză de 8 ore între administrarea acesteia și a AUDC. Tratamentul este de lungă durată: 1 - 2 ani.

Luând în considerare patogenia autoimună a bolii, este rațional ca în tratamentul CBP să fie incluse *medicamente imunosupresive*, dar studiile multicentrice randomizate nu au demonstrat efectul vizibil al acestor preparate. Sunt utilizate mai frecvent *glucocorticosteroizii* și *medicamentele citostatice* (*azatioprină, metotrexat, ciclosporină*).

Există încercări de a asocia AUDC cu alte preparate. *Tratamentul combinat* AUDC cu prednisolon conduce la ameliorarea tabloului histologic al ficatului, dar prednisolonul provoacă dezvoltarea osteoporozei, frecvent înregistrată în CBP.

Unele studii demonstrează eficacitatea asocierii AUDC cu budesonidul, care are o acțiune sistemică minimă.

Transplantul hepatic este o modalitate eficientă terapeutică pentru pacienți în perioada finală a bolii cu o rată de supraviețuire excelentă a acestora. Se indică în CBP cu decompensarea funcției hepatice, însoțită de hemoragii repetate din varice esofagiene, ascită rezistentă sau encefalopatie hepatică. Transplantul hepatic poate fi recomandat pacienților cu prurit sever și osteoporoză avansată.

Tratamentul complicațiilor

În cazul pruritului cutanat în CBP colesteramina este remediul de elecție și se administrează în doze mari (1–4 g înainte de fiecare priză alimentară, max. 16–24 g/24 h). Medicamentul trebuie luat cu cel puțin 3 h înainte sau după administrarea altor remedii. În cazul unui tratament neeficient cu colesteramina sau al prezenței efectelor adverse la acest preparat se indică rifampicina în doza de 150 g × 2–3 ori/zi. În prurit cutanat persistent se pot indica și blocați ai receptorilor opioizi: *naloxon* – intravenos, încet, i/m sau subcutanat, doza inițială: 0,4 mg, max – 10 mg/24h. Se mai utilizează preparate antihistaminice, *fenobarbital*, *flumecinol*, *metiltestosteron*, dar aceste preparate nu sunt suficient de eficiente.

Terapia medicamentoasă a osteoporozei: preparate de *calciu* (cu monitorizarea calciuriei și calcemiei), doza: până la 1500 mg/24h, asociate cu vitamina D (până la 1000/24h) în timpul mesei, timp îndelungat. În cazul apariției unei osteoporoze evidente, se indică bifosfonați (*alendronat*, *etindronat*). Se mai recomandă practicarea exercițiilor fizice dozate, sistarea fumatului, expunerea la soare.

În cazul colestazei cu malabsorbția vitaminelor liposolubile (A, E, D și K) se recomandă formele hidrosolubile ale acestor vitamine.

PROGNOSTIC. Evoluția bolii în CBP este variabilă și depinde de stadiul bolii. La pacienții asimptomatici evoluția este imprevizibilă. Supraviețuirea: 7–10 ani de la stabilirea diagnosticului. Răspunsul la tratament este diferit. Persoanele care prezintă un răspuns la tratament prin normalizarea indicilor biochimici au un prognostic mai favorabil.

Bibliografie

1. Arenas F, Hervias I, Uriz M, Joplin R, Prieto J, Medina JF., *Combination of ursodeoxycholic acid and glucocorticoids upregulates the AE2 alternate promoter in human liver cells.* J Clin Invest. 2008 Feb; 118(2):695-709.
2. Berg CP, Stein GM, Keppeler H, Gregor M, Wesselborg S, Lauber K., *Apoptosis-associated antigens recognized by autoantibodies in patients with the autoimmune liver disease primary biliary cirrhosis.* Apoptosis. 2008 Jan; 13(1):63-75.
3. Bergasa NV., *Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis.* Clin Liver Dis 2003;7: 879–900.

4. Biagini MR, Tozzi A, Milani S, Grippo A, Amantini A, Capanni M, Galli A, Surrenti C., *Fatigue in primary biliary cirrhosis: a possible role of comorbidities*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Feb; 20(2):122-6.
5. Boulton-Jones JR, Fenn RM, West J, Logan RF, Ryder SD., *Fracture risk of women with primary biliary cirrhosis: no increase compared with general population controls*. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:551-7.
6. Combes B, Emerson SS, Flye NL., *The primary biliary cirrhosis (PBC) ursodiol (UDCA) plus methotrexate (MTX) or its placebo study (PUMPS) — a multicenter randomized trial*. Hepatology 2003; 38:210A.
7. Jakez-Ocampo J, Atisha-Fregoso Y, Llorente L., *Systemic sclerosis associated with primary biliary cirrhosis (Reynolds' syndrome) in a pair of siblings*. Clin Exp Rheumatol. 2007 Sep-Oct; 25(5):793.
8. Jones DE., *Pathogenesis of primary biliary cirrhosis*. Postgrad Med J. 2008 Jan; 84(987):23-33.
9. Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM, Fridley BL, Petersen GM, Lazaridis KN., *Interacting alleles of the coinhibitory immunoreceptor genes cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and programmed cell-death 1 influence risk and features of primary biliary cirrhosis*. Hepatology. 2008 Feb; 47(2):563-70.
10. Kaplan MM, Cheng S, Price LL, Bonis PA., *A randomized controlled trial of colchicine plus ursodiol versus methotrexate plus ursodiol in primary biliary cirrhosis: tenyear results*. Hepatology 2004; 39:915-23.
11. Kumagi T, Heathcote JE., *Primary biliary cirrhosis*. Orphanet J Rare Dis. 2008 Jan 23;3(1):1
12. Lamproye A, Belaiche J, Delwaide J. [*The FibroScan: a new non invasive method of liver fibrosis evaluation*]. Rev Med Liege. 2007; 62 Spec No: 68-72. French.
13. Levy C, Lindor KD., *Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis*. Clin Liver Dis 2003; 7:901-10.
14. Liu B, Shi XH, Zhang FC, Zhang W, Gao LX., *Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis*. Liver Int. 2008 Feb; 28(2):233-9.
15. Mancino MG, Alvaro D. [*Pathophysiology of cholangiocytes: recent advances*]. Recent Prog Med. 2007 Nov; 98(11):583-8. Review. Italian.
16. Meda F, Zuin M, Invernizzi P, Vergani D, Selmi C., *Serum autoantibodies: a road map for the clinical hepatologist*. Autoimmunity. 2008 Feb; 41(1):27-34. Review.
17. Newton JL, Pairman J, Sutcliffe K, Wilton K, Jones DE., *A predictive model for fatigue and its etiologic associations in primary biliary cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Feb; 6(2):228-33.
18. Novak K, Swain MG., *Role of methotrexate in the treatment of chronic cholestatic disorders*. Clin Liver Dis. 2008 Feb; 12(1):81-96.

19. Oertelt-Prigione S, Mao TK, Selmi C, Tsuneyama K, Ansari AA, Coppel RL, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME., *Impaired indoleamine 2,3-dioxygenase production contributes to the development of autoimmunity in primary biliary cirrhosis*. Autoimmunity. 2008 Feb; 41(1):92-9.
20. Poupon R., *Trials in primary biliary cirrhosis: need for the right drugs at the right time*. Hepatology 2004; 39:900-2.
21. Reau NS, Jensen DM., *Vanishing bile duct syndrome*. Clin Liver Dis. 2008 Feb; 12(1):203-17.
22. Reichen J., *Review: ursodeoxycholic acid does not reduce risk for mortality or liver transplantation in primary biliary cirrhosis*. ACP J Club. 2008 Jan-Feb;148(1):17.
23. Rishe E, Azarm A, Bergasa NV., *Itch in primary biliary cirrhosis: a patients perspective*. Ac a Derm Venereol. 2008;88(1):34-7.
24. Selmi C, Gershwin ME, Lindor KD, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, Invernizzi P, Kaplan MM, Vierling JM, Bowlus CL, Silveira MG, Bossi I; USA PBC Epidemiology Group., *Quality of life and everyday activities in patients with primary biliary cirrhosis*. Hepatology. 2007 Dec; 46(6):1836-43.
25. Selmi C, Zuin M, Bowlus CL, Gershwin ME., *Anti-Mitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cirrhosis*. Clin Liver Dis. 2008 Feb; 12(1):173-185.
26. Valera JM, Hurtado C, Poniachik J, Abumohor P, Brahm J., [*Study of celiac disease in patients with non-alcoholic fatty liver and autoimmune hepatic diseases*]. Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan; 31(1):8-11.
27. Wang PZ, Ma PQ, Lan MD, Shen B, Shi XH, Zhang L, Ma ZC, Yang YY, Sun JY, Lang ZW., [*The distribution and function of regulatory T cells in livers of patients with primary biliary cirrhosis*]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2007 Dec; 15(12):930-1.
28. Zollner G, Trauner M., *Mechanisms of cholestasis*. Clin Liver Dis. 2008 Feb; 12(1):1-26.

HEMOCROMATOZA

Hemocromatoza – supraîncărcarea cu fier a organismului cu apariția fibrozei și insuficienței organelor afectate (ficat, cord, pancreas și hipofiză).

Distingem 2 tipuri de boală:

- hemocromatoza ereditară;
- hemocromatoza secundară (ciroza hepatică, anemii).

Hemocromatoza este cea mai frecventă boală genetică întâlnită în rândul populației ^{europene} caucaziene. Frecvența maximă se constată la populația originară din nordul Europei, în special la cea de origine celtică, unde atinge o prevalență de 1/200, motiv pentru care hemocromatoza este considerată o „boală celtică”.

Într-un studiu din 1979, se comunică o frecvență de 5,6% pentru genă, 10,6% pentru heterozigoți și 0,3% pentru homozigoți.

Prevalența constituie 1 caz la 300 persoane în SUA. Incidența necropsică a hemocromatozei idiopatice este evaluată la 3,2 cazuri la 100000 necropsii. Mortalitatea este estimată la 1,7 cazuri la 10000 decese. Sexul masculin este afectat în mod preponderent (raport bărbați/femei de 10:1).

ETIOPATOGENIE. Boala se dezvoltă la indivizii homozigoți printr-o genă autozomală anormală. Gena susceptibilității este localizată pe brațul stâng al cromozomului IV. Gena responsabilă de hemocromatoza idiopatică – HFE: bolnavii sunt homozigoți pentru mutația Cys 282-Tyr (75,5%) și heterozigoți ai mutațiilor Cys 282-Tyr și His63Asp (45,5%). Este discutabil rolul aportului excesiv de fier prin alimente. Asocierea etilismului cu hemocromatoză se observă în 2% cazuri (implicarea alcoolului ca element de risc în dezvoltarea hemocromatozei este în discuție).

Defectul principal în hemocromatoză constă în creșterea absorbției intestinale de fier, care duce la creșterea progresivă a conținutului în fier al organismului. În mod fiziologic, acest conținut este de 3-5 g zilnic, se reciclează 20-300 mg de fier, în principal prin distrugerea hematiilor îmbătrânite, dar numai 1-2 mg se pierd din organism (o cantitate mai mare la femei, din cauza menstrelor), și o aceeași cantitate se absoarbe din alimentație.

Sediul principal al absorbției fierului îl reprezintă enterocitele de pe vilozitățile duodenale. În procesul de absorbție sunt implicate: reductaza ferică Dcytb, care reduce fierul seric în fier feros; o proteină, transport divalent pentru metale (DMT-1), care transportă fierul feros din lumen în enterocit prin membrana apicală; feroportina 1, un alt transportor care scoate fierul din celulă prin suprafața bazolaterală a acestuia; hephaestina, care convertește fierul feros din nou în fier

seric, în cursul acestui transport, și apotransferina, de care fierul se leagă în circulația portală.

Fierul este preluat din circulația portă de către hepatocite, în acest scop transferina diferenciază legându-se de doi receptori specifici, TfR-1 și TfR-2, aflați la nivelul polului capilar al celulei. Fierul poate fi scos din hepatocit cu ajutorul feroportinei 1.

Tabelul 1

CAUZELE SUPRAÎNCĂRCĂRII CU FIER

Hemocromatoza ereditară

- Raportată la gena HFE
 - C282Y/C282Y
 - C282Y/H63D
- Neraportată la gena HFE
 - Mutația receptorului 2 al transferinei (autozomal-recesivă)
 - Mutația feroportinei -1 (autozomal-dominantă)
 - Hemocromatoza juvenilă (autozomal-recesivă)

Încărcare cu fier secundară

- Anemie prin eritropoieză inefficientă (β -talasemie, anemie sideroblastică, anemii congenitale diserythropoietice)
- Boli hepatice (boala hepatică alcoolică, hepatite cronice virale B și C, porfirie cutanea tarda, steatohepatita nealcoolică, după șunt porto-cav)
- Cauze diverse (ingestia excesivă de fier, atranferinemie congenitală, aceruloplasminemie)

Încărcare parenterală cu fier:

- Transfuzii eritrocitare
- Injecții fier-dextran
- Asociată cu hemodializă pe termen lung

Cauze diverse

- Încărcarea cu fier la africani
- Încărcarea cu fier neonatală

MORFOPATOLOGIE. Se poate constata fibroză variabilă, până la aspectul de fibroză extensivă, în punți, sau de ciroză hepatică.

Pentru evaluarea distribuției celulare și a mărimii depozitelor hepatice de fier, se utilizează colorația Perls. Aceasta permite o evaluare calitativă, până în 1985 utilizându-se în acest scop două scoruri. Cel mai frecvent utilizat, scorul Ludwig-Batts, consemna procentul de hepatocite cu colorație pozitivă pentru fier în funcție de localizarea acestora în diferite regiuni ale acinilor hepatici, stabilindu-se următoarea gradare: 1 – în zona periportală; 2 – în acinii hepatici; 3 – pericentral și 4 – difuz.

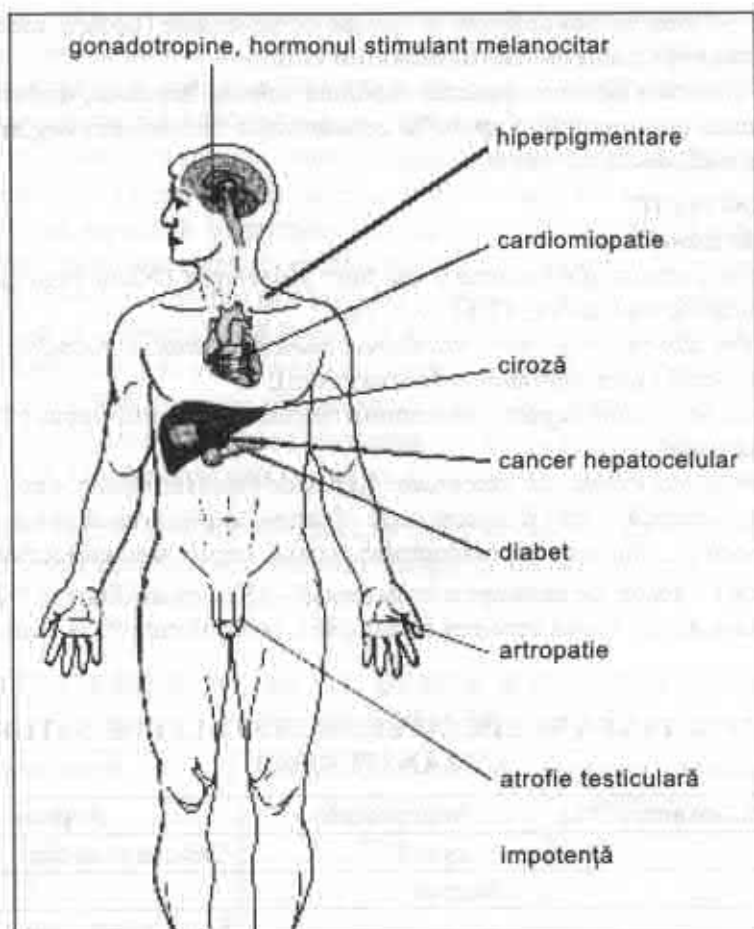


Fig. 1. Tabloul clinic în hemocromatoză

TABLOU CLINIC

- Asimptomatic (la pacienții diagnosticați în stadiul inițial al bolii).
- Pigmentarea tegumentelor (90%) (fața, suprafața extensorie a antebrățului, dorsul mâinilor, regiunea ombilicului, a mameloanelor, a organelor genitale externe)
- Dureri abdominale (30-40%) însoțite, de obicei, de tulburări dispeptice (grețuri, vomă, diaree)
- Prezența diabetului zaharat (60-80%)
- Hepatomegalie (65-70%) și splenomegalie (50%-65%)
- Ciroză hepatică (30-50%)
- Artralgie (44%) (se afectează în special articulațiile metacarpo-falangiene, interfalangiene proximale)
- Dereglări sexuale (impotență – 45%, amenoree – 5-15%, hipopituitarism, hipogonadism)
- Dereglări cardiace (aritmii, insuficiență cardiacă, cardiomiopatie) (20-50%).

Formele clinice se pot delimita în funcție de severitate (ușoară, medie, gravă) și de elementele prezente în cadrul tabloului clinic.

Triadă clasică a hemocromatozei ereditare (ciroza hepatică, diabetul zaharat și pigmentarea tegumentelor) apare la concentrația fierului din organism de 20 grame (mai mult decât norma de 5 ori).

DIAGNOSTIC

Teste de laborator:

- *probe curente de încărcare cu fier*: sideremia (>200 mg) și testul de saturare a transferinei (TS) (tab. 1);
- *probe dinamice pentru studierea metabolismului fierului*: sideruria provocată (administrarea deferoxaminci);
- *indicele fierului hepatic*, conținutul fierului în țesutul hepatic >2.0 μg/g țesut uscat;
- *aprecierea extinderii viscerale*: hepatice (transaminaze, ecografie, biopsie hepatică – test diagnostic de elecție), explorarea diabetului zaharat (glicemie, glucozurie), radiografie osoasă, explorarea endocrină.

Treapta I – testul de saturare a transferinei (TS), sensibilitate 85% (tab. 2).

Treapta a II-a – testul feritinei serice (SF), sensibilitate 92% (tab. 3).

Tabelul 2

INTERPRETAREA REZULTATELOR TESTULUI DE SATURARE A TRANSFERINEI

Transferin -saturare (%)	Interpretare	Acțiune
<16%	Micșorat	Deficiență de fier
16–45%	Normal	
>45%	Crescut	Se trece la treapta a II-a, se determină feritina serică

(EASL 2000; CDC Expert Panel on Hemochromatosis, 2000 and 2002)

Tabelul 3

INTERPRETAREA FERITINEI SERICE LA PACIENȚII CU TESTUL DE SATURARE A TRANSFERINEI CRESCUT

SF ng/ml	Interpretare	Acțiune
<200 la femei în perioada de premenopauză <300 la bărbați	Normal	Control repetat la 2 săptămâni, dacă va fi normal – excluderea altor cauze de TS crescut
>200 la femei în premenopauză >300 la femei în postmenopauză >300 la bărbați	Crescut	În absența altor cauze, se recomandă flebotomia, pentru îndepărtarea fierului în exces

(EASL 2000; CDC Expert Panel on Hemochromatosis, 2000 and 2002)

Treapta a III-a – confirmarea diagnosticului de hemocromatoză

- *Flebotomia indirectă cantitativă.* Îndepărtarea a 3 g și mai mult din fierul depozitat, prin flebotomiile săptămânale sau bisăptămânale, confirmă diagnosticul clinic (500 ml sânge – 200 mg de fier).
- *HFE genotip.* Numai în combinație cu clinica, examenul fizic, biochimic acest test va fi evaluat ca criteriu de confirmare a diagnosticului.
- *Biopsia hepatică.* În prezent biopsia hepatică este testul mai important pentru prognostic, decât pentru diagnostic. Conținutul hepatic de fier poate fi apreciat în materialul histologic prelevat în timpul biopsiei hepatice utilizând colorația după Peres și cantitativ (norma de fier este mai mică de 1800 mg/g de țesut uscat, în hemocromatoza >10000 mg/g).
- *Analiza ADN* permite precizarea genotipului. După cum s-a menționat, genotipul cel mai frecvent constatat este C282Y/C282Y, urmat de H63D/H63D și de heterozigoți compuși.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Problema cea mai curentă de diagnostic rezidă în diferențierea hemocromatozei idiopatice de hemocromatozele secundare (tab. 4).

Tabelul 4

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL HEMOCROMATOZEI EREDITARE ȘI SECUNDARE

Parametrii	Hemocromatoza ereditară	Hemocromatoza secundară (în ciroza hepatică)
Sex masculin	92%	80%
Sex feminin	8%	20%
Ficatul	mare	mic
Hipertensiune portală	rară	frecventă
Melanodermie	intensă, precoce	discretă, tardivă
Diabet	sever	ușor
Semne endocrine	importante	moderate
Manifestări cardiace:		
clinice	prezente	absente
electrice	frecvente	posibile
Teste funcționale hepatice	ușor și tardiv dereglate	intens dereglate
Albuminemie, g\dl	normală	<3.5
Gama-globulinemie, g\dl	ușor crescută	>1.8
Sideremie, μg\dl	>250	<200
Saturarea transferinei, %	85-100	85-100
Capacitatea totală de legare a fierului, μg\dl	200-300	200-300
Siderurie (mg\ 24 ore)	2.5	9-23

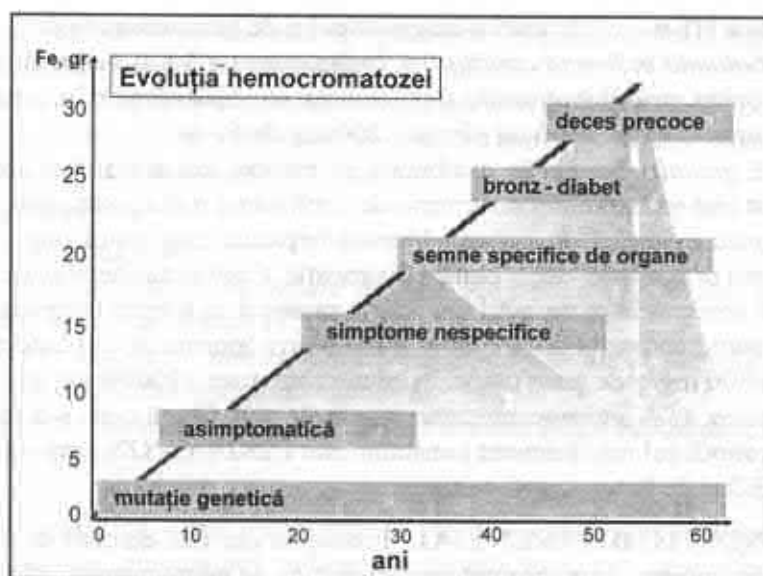


Fig. 1. Evoluția naturală a hemocromatozei în funcție de cantitatea de fier în organism

EVOLUȚIE NATURALĂ ȘI COMPLICAȚII. Evoluția bolii este progresivă și depinde de concentrația fierului în organism (fig. 1).

Complicațiile bolii:

- Ciroză hepatică, carcinom hepatocelular
- Insuficiență cardiacă congestivă și tulburări de ritm
- Diabet zaharat cu complicații: retinopatie, angiopatie și nefropatie diabetică
- Disfuncție tiroidiană
- Artropatie
- Sepsis
- Hipogonadism

TRATAMENT

Îndepărtarea fierului în exces:

- *Flebotomia* intermitentă, săptămânal timp de 2-3 ani (din moment ce o unitate de sânge conține 250 mg de fier), până când nivelul seric al feritinei scade sub 50 ng/ml. Apoi se trece la programul de flebotomii de întreținere în ritm 2-3/an.

Dietă. Se recomandă restricția alimentelor bogate în fier:

- limitarea cărnii și a organelor animale: rinichi, ficat, splină etc.;
- restricția cerealelor și pâinii;
- restricția suplimentelor cu vitamina C (sporește absorbția fierului);
- excluderea alcoolului;
- excluderea fumatului;

- excluderea preparatelor de mare, crude (peștele, scoicile);
- se recomandă ceai, cafea (taninele inhibă absorbția fierului);
- la inițierea tratamentului se recomandă administrarea suplimentelor cu vitamine din complexul B, vitamina E, acidul folic (ajută la eliminarea fierului).

Tratamentul complicațiilor include terapia diabetului zaharat, a cirozei hepatice, a insuficienței cardiace, a hipogonadismului și a condrocalcinozei.

PROGNOSTIC. Supraviețuirea până la 10 ani este evaluată la 80%, iar până la 20 ani la 50-70%. Supraviețuirea este invers proporțională cu volumul fierului din depozite, evaluat după numărul flebotomiilor efectuate.

PROFILAXIE

- Anchetă familială (membrii familiei trebuie investigați prin măsurarea combinată a saturației transferinei și a nivelului feritinei serice; dacă vreunul din aceste teste este anormal, se impune efectuarea biopsiei hepatice).
- Evitarea administrării alcoolului în abuz.
- Toți descendenții hemocromatozicilor de sex masculin, cu hipersideremie, decelarea mutațiilor genei HFE, vor fi supuși unui program preventiv de flebotomii iterative.

Bibliografie

1. Adams PC, Brissot P, Powell LW., *EASL International Conference on Haemochromatosis*. J Hepatol 2000; 33(3):485-504.
2. Burke W, Phatak P, Weinberg ED, Bonkovsky H., *The Iron Disorders Institute Guide to Hemochromatosis*. Nashville, TN: Cumberland House, 2001.
3. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. J Hepatol 2000; 33:485-504.
4. Imperatore GM, Pinsky LEM, Motulsky AM, Reyes MP, Bradley LAP, Burke WM., *Hereditary hemochromatosis: Perspectives of public health, medical genetics, and primary care*. Genet Med 2003; 5(1):1-8.
5. Whittington CA, Kowdley KV., *Haemochromatosis*. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1963-1975

BOALA WILSON

Boala Wilson (degenerescența hepato-lenticulară) este o dereglare congenitală în metabolismul cuprului, care afectează, în special, transportul și depozitarea acestuia. Este considerată o intoxicație cronică de cupru, care duce la afectare hepatică, patologie neurologică letală, afectare renală de tip tubular și depozitare de cupru în cornee.

Incidența bolii este evaluată la 10-30 cazuri la un milion locuitori, iar frecvența genei la 0.3-0.7%. Incidența la nou-născuți: 1 la 30000 – 1 la 55000. Se depistează mai frecvent la copii și adolescenți, picul bolii atestându-se la 10-13 ani, iar manifestările neurologice – la 19-20 ani. Bărbații suferă de această patologie mai frecvent (4:1) decât femeile.

ETIOPATOGENIE. Boala are transmitere autozomal-recesivă, gena anormală fiind situată pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21). Această genă ATP7B codifică o proteină transportoare a cuprului, care funcționează ca o pompă, folosind ca sursă de energie ATP. S-au descoperit circa 80 de mutații la nivelul acestei gene. Mutațiile masive, care produc o distrucție completă a genei, conduc

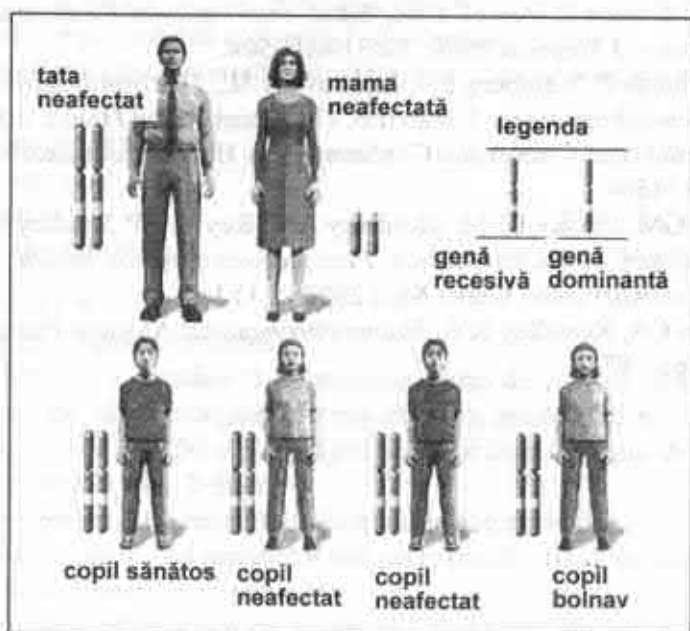


Fig. 1. Transmiterea bolii este autozomal-recesivă, suspectând că ambii părinți sunt purtători ai genei

la forme severe de boală, cu apariția precoce a simptomatologiei, la vârsta de 2-3 ani. Semnificativ este faptul că la bolnavii din cadrul aceleiași familii există aceleași mutații. Boala apare în cazul homozigoților (cca 1% din populație), heterozigoții putând prezenta valori scăzute ale ceruloplasminei serice, dar nu dezvoltă boala și nu necesită tratament.

Defectul metabolic în boala Wilson constă în imposibilitatea menținerii unei balanțe apropiate de zero a cuprului în organism. Excesul de cupru, care în cantități mici este esențial pentru viață, se acumulează intrahepatic, ulterior se blochează excreția cuprului în bilă. S-a constatat faptul că excesul de cupru inhibă formarea ceruloplasminei din apoceruloplasmină și cupru. Capacitatea hepatocitelor de a stoca cupru este depășită și astfel acesta este eliberat în sânge, apărând depozitarea extrahepatică. Fiziologic, tot cuprul din țesuturi și plasmă este element protetic, intrând în constituția proteinelor cu cupru: citocromoxidază, tirozinază, superoxid dismutază, ceruloplasmină. În boala Wilson, există mai mult cupru decât poate fi legat de proteinele specifice, el fiind la fel de toxic ca și fierul sau zincul nelegat de proteine.

ANATOMOPATOLOGIC, nu există leziuni patognomonice, dar existența steatozei și a corpilor Mallory, a nucleilor glicogați și clusterelor de hepatocite eozinofile ridică suspiciunea diagnostică. Depozitele de cupru depistate prin colorația specială (rodamina pozitivă) sau cupru-proteină (orceina pozitivă) sunt frecvent irelevante. Diagnosticul sunt modificările ultrastructurale, care constau în pleomorfism mitocondrial, cu lărgirea spațiilor intercristă. Decesul se poate produce din cauza depunerilor de cupru de la nivelul SNC, provocând necroza neuronilor cupru cavitație. În rinichi, depunerile de cupru produc puține modificări structurale și nu alterează în general funcția renală.

TABLOR CLINIC

- Clinic se manifestă în adolescență sau după 40 ani (creșterea transaminazelor poate preceda cu câțiva ani apariția clinicii).
- **Forma hepatică** (50%-80%): icter, ascită, edeme, hemoragii, acnee, amenoree. Leziunile hepatice evoluează sub 3 forme: hepatită cronică activă, ciroză hepatică, necroză subacută hepatică.
- **Forma neurologică**. Semnele timpurii pot fi: tremor al mâinilor, al capului, grimase, tulburări de scris, dizartrie. Semnele mai tardive fiind: contractura de flexie, rigiditate musculară, grand mal. Se asociază tulburările psihiatrice (20% cazuri): psihoze, depresie, neuroze, schimbare de personalitate.
- **Inelul Kayser-Fleischer** prezent în 50-62% cazuri, un inel de culoare auriu-verzuie, localizat la limbul sclero-corneean, se datorează depunerii de cupru pe fața posterioară a membranei Descemet. Apariția acestui inel poate preceda cu câțiva ani clinica bolii. La 17% bolnavi s-au mai descoperit cataracte sub formă de floarea soarelui.
- **Modificările renale** sunt puțin evidente și descoperite de laborator (hematurie, aminoacidurie, glucozurie).

- **Hemoliza intravasculară** și anemia hemolitică pot fi prezente în 10-15% cazuri.
- **Afectare scheletică:** osteoporoză prematură și artropatie (20-50%).

COMPLICAȚII

- Hepatită fulminantă
- Hepatită cronică și ciroză hepatică
- Hemoliză
- Anomalii endocrine
- Litiază renală

DIAGNOSTIC

Teste de laborator

- Testele biochimice hepatice - creșterea ALT, AST etc.
- Dozarea *ceruloplasminei*: scădere sub 20 mg/dl (specificitate 90%).
- Cupruuria: excreția cuprului prin urină este crescută 100-200 μg/24 ore (specificitate 85%). În boala Wilson cuprul excretat în urină este direct proporțional cu depozitele hepatice de cupru, putând să ajungă la 1000 mg/zi.
- Dozarea serică a cuprului (Cu total în mod normal este de 700-1500 mg/l, Cu liber – 50-100 mg/l).
- Dozarea cuprului în țesutul hepatic (fragment recoltat prin PBH). Concentrația cuprului în ficat depășește 250 μg/gr de ficat uscat (valori normale 50-100 μg/g de ficat uscat).
- Testele cu radiocupru decelează: reducerea ratei de încorporare a radiocuprului în ceruloplasmină la nivelul ficatului, alterarea ratei de captare a izotopului de către ficat.
- Puncția-biopsia hepatică evidențiază leziuni variabile, începând cu fibroza portală inactivă și terminând cu ciroza constituită.

TRATAMENT

Dieta recomandă a se exclude alimentele bogate în cupru: ciocolată, nuci, ciuperci, ficat, rinichi, unele legume de mare, fructe uscate, apă mineralizată. Se recomandă excluderea alcoolului. Înaintea folosirii unor suplimente alimentare, este necesară documentarea asupra conținutului de cupru a acestui supliment.

Terapia specifică a BW constă în administrarea unor chelatori ai cuprului: *D-penicilamină* și *trientină* (trietilen tetramine dihidroclorid), care acționează prin formarea unui chelat solubil cu cupru, excretat prin urină. *D-penicilamina* se administrează în doză de 150 mg/zi (15 zile), apoi – 300 mg/zi (15 zile), urmând 600 mg/zi (15 zile), în final – doza de 1000-2000 mg/zi, care este continuată toată viața sau o perioadă îndelungată.

Trientina (Cuprid, TETA) se administrează în caz de intoleranță la penicilamină, în doza de 750-2000 mg/24 ore.

Sărurile de zinc (acetatul de zinc, sulfatul de zinc) se administrează în doze mari (100-150 mg Zn elemental/zi), în cazul intoleranței sau reacțiilor adverse la toate celelalte mijloace terapeutice. Actualmente, se consideră că schema medicamentoasă cea mai eficientă de tratament la copiii cu BW cu afectare hepatică severă constă în asocierea penicilaminei cu săruri de zinc (cu mențiunea că nu se administrează concomitent, penicilamina putând chela zincul).

Transplantul hepatic rămâne singura metoda salvatoare în cazul asocierii hepatitei fulminante cu anemia hemolitică cu test Coombs negativ, ca și în cazul pacienților cu intoleranță la penicilamină sau în cazul celor care întrerup brusc tratamentul. Transplantul hepatic este o alternativă viabilă și în cazul cirozei hepatice decompensate sau în cazul progresiunii afectării neurologice sub tratament.

Tratamentul simptomatic se va adresa insuficienței hepatice, complicațiilor cirozei, precum și patologiei neurologice.

PROGNOSTICUL pacienților cu Boala Wilson tratați este foarte bun. Pacienții în cazul cărora terapia s-a început în etapa presimptomatică nu dezvoltă tabloul clinic al bolii. Pacienții simptomatici se ameliorează treptat, atât în cazul suferinței hepatice, cu normalizarea testelor funcționale hepatice, cât și în cel al suferinței neuro-psihice.

Prognosticul este rezervat sau grav la pacienții cu insuficiență hepatică acută și hemoliză, ca și la cei a căror boală, în absența tratamentului, s-a agravat în timp.

PROFILAXIE. Ancheta familială: membrii familiei necesită investigații în mod sistematic: dozarea ceruloplasminei serice, dozarea cuprului urinar și identificarea inelului K.-F. cu fanta de lumină, în cazurile suspecte - PBH cu dozarea Cu în ficat.

Profilaxia primară a Bolii Wilson ar putea fi posibilă prin diagnostic prenatal, în familiile în care părinții sunt heterozigoți, iar mutațiile existente sunt cunoscute. Aceștia pot fi diagnosticați ca atare, prin screening genetic, în fratriile cu un pacient cu BW. Diagnosticul molecular nu reprezintă însă o procedură de rutină, din motivele anterior prezentate.

Profilaxia secundară presupune inițierea terapiei specifice în perioada presimptomatică a bolii. În acest scop, se recomandă ca toți membrii din fratriile în care s-a diagnosticat un pacient cu BW să fie supuși unui screening care să includă: examen clinic, examen oftalmologic (cu lampa cu fantă), teste funcționale hepatice, ceruloplasmică serică, cupru seric și excreție urinară de cupru/24 de ore. Dacă unul sau mai multe teste sunt anormale, se indică biopsia hepatică și determinarea conținutului hepatic în cupru. Copiii mai mici de 6 ani trebuie retestați în cursul următorilor 5-10 ani.

Bibliografie

1. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB., *Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades*. Gut 2000;46:415-419
2. Gaffney D, Fell GS, O'Reilly DS., *ACP Best Practice No 163. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring*. J Clin Pathol 2000;53:807-812.
3. Rahil Shah, MD, Michael H Piper, *Wilson Disease*, 2003.

REUMATOLOGIE

BOLILE REUMATISMALE

FEBRA REUMATISMALĂ ACUTĂ

Febra reumatismală acută (FRA) reprezintă o afecțiune inflamatorie de sistem a țesutului conjunctiv, cauzată de streptococul β -hemolitic din grupa A, care afectează cu predilecție sistemul cardiovascular la persoanele predispuse, în special la vârsta de 7 – 15 ani.

FRA și sechelele ei reprezintă cea mai frecventă afecțiune cardiacă de invalidizare la vârsta sub 50 de ani. În țările în curs de dezvoltare peste 40% din totalul bolilor cronice de inimă sunt de origine reumatismală. În țările occidentale puternic industrializate, în ultimii 50 ani, incidența bolii a scăzut de aproximativ 5 ori. Totodată, în SUA în anii '80 ai secolului XX s-a marcat o creștere a incidenței bolii în unele regiuni. Incidența FRA după o infecție streptococică este de circa 3%. În România incidența constituie 2,1 – 2,4% .

CLASIFICAREA FRA (REVIZIA X A OMS, 1992)

1.0 FRA în faza activă

1.1 Fără implicarea cordului

1.1.1 Artrita și poliartrita reumatismală

1.1.2 Coreea reumatismală

1.2 Cu implicarea cordului (posibil în asociere cu coreea reumatismală)

1.2.1 Reumocardita primară

1.2.2 Reumocardita recurentă fără valvulopatie

1.2.3 Reumocardita recurentă cu valvulopatie

2.0 FRA în faza inactivă

Tabelul 1

CLASIFICAREA FEBREI REUMATISMALE ACUTE (OMS, 1994)

Sindroamele clinice		Gradul activității	Evoluția	Consecința (faza neactivă)	Insuficiența cardiacă (NYHA)
De bază	Secundare				
<ul style="list-style-type: none"> - Reumocardita primară - Reumocardita recurentă <ul style="list-style-type: none"> - fără valvulopatie - pe fondul valvulopatiei cardiace existente - Artrita <ul style="list-style-type: none"> - fără implicarea evidentă a cordului - cu implicarea cordului 	<ul style="list-style-type: none"> - Eritem marginat - Noduli reumatici subcutanați - Artralgi - Sindromul abdominal și alte serozite 	Maxim III Mediu II Minim I	Acută Trenantă Latentă	<ul style="list-style-type: none"> - Fără valvulopatie - Cu valvulopatie 	0 I II III IV

Continuarea tab. 1

1	2	3	4	5	6
- Coree - fără implicarea evidentă a cordului - cu implicarea cordului - Valvulopatie primar depistată	- Infecția streptococică precedentă				

Notă: la formularea diagnosticului, după posibilitate, se indică: numărul pu-seelor reumatismale, gravitatea carditei primare sau recurente, tipul valvulopatiei cardiace, confirmarea infecției streptococice precedente (angină, scarlatină, faringită ș.a.; de asemenea, majorarea titrului de anticorpi antistreptococici-ASL-O, ASL-S, ASK, ASG).

ETIOLOGIE. FRA este o boală poststreptococică, determinată de streptococul β -hemolitic din grupul A. Focarul de infecție, de obicei, este localizat în faringe, iar afectările sistemice sunt produse de mecanisme imune. Nu toate cazurile de FRA sunt, însă, precedate de o angină evidentă, ci numai 70% din ele; dar, prin cultivarea exsudatului faringian, se poate pune în evidență streptococul β -hemolitic la 100% dintre bolnavii care vor dezvolta ulterior FRA. Streptococul este un coc grampozitiv, al cărui nume are legătură cu tendința germeului de a se dispune în lanțuri lungi. Acest streptococ este piogen, β -hemolitic, determinând hemoliza totală (mediul de culturi devine complet transparent în jurul coloniei), produce rinofaringite, amigdalite, scarlatină. Streptococul este format din mai multe învelișuri. Germenele, localizat în tractul respirator superior, își exercită acțiunea patologică printr-o serie de substanțe biologice, ca: toxina eritrogenă care determină exantemul scarlatinei, streptolizina S, streptolizina O, streptokinaza (fibrinolizina), streptodornaza (dezoxiribonucleaza), NAD-aza (nicotinamid-adenil-dinucleotidaza), hialuronidaza.

Streptococul β -hemolitic a fost depistat în faringele copiilor de 6-9 ani de 2 ori mai frecvent decât la cei între 12 și 15 ani și de 6 ori mai frecvent decât la adulți. FRA are incidență maximă în perioada rece a anului, deoarece incidența infecțiilor streptococice este de asemenea maximă în această perioadă. Însă, numai acțiunea streptococului este insuficientă pentru declanșarea maladiei. Este nevoie de o reacție individuală hiperimună de durată către antigenii streptococici. Ca urmare a insuficienței imune congenitale sau dobândite, afectarea cu streptococul β -hemolitic din grupa A contribuie la sensibilizarea organismului și dezvoltarea ulterior a unei reacții hiperergice a țesutului conjunctiv, în special a cordului și vaselor, ce se manifestă prin apariția diferitor anticorpi.

Nu este confirmată o legătură certă dintre predispoziția către FRA și antigenii de histocompatibilitate. S-a constatat, totuși, o preponderență a HLA-B5 la reumatici. Nu a fost stabilită nicio corelație semnificativă între FRA și HLA-

DR, deși HLA-DR 2, 3, 4 au fost întâlniți mai frecvent la bolnavii cu afectare cardiacă.

Ipoteza genetică este susținută în baza următoarelor argumente:

- Tendința ca FRA să apară la mai mult de un membru al familiei;
- Procentajul crescut al incidenței bolii între cei care prezintă angină streptococică;
- Tendința sporită de recidive la cei care au prezentat un episod reumatic;
- Răspuns imunologic exagerat la antigenii streptococici la cei care dezvoltă FRA;
- Incidența mai mare a anumitor antigeni de histocompatibilitate atestată la bolnavii cu FRA față de lotul martor;
- Prezența pe suprafața limfocitelor B a unui antigen unic (care induce formarea unui anticorp monoclonal numit D8/179), care apare la 90% din bolnavii cu FRA și numai la 14% dintre indivizii sănătoși.

PATOGENIE. Mecanismele patogenice ale FRA rămân încă incomplet cunoscute. Au fost propuse mai multe teorii, ce ar explica mecanismele patogenice generale. Inițial, a fost propusă teoria infecțioasă, elaborată prin anii 1930, care presupunea persistența streptococului în țesutul conjunctiv, și, de fapt, clasa această boală ca fiind o formă de endocardită infecțioasă. Mai apoi, această teorie a fost infirmată de imposibilitatea izolării germenului din leziunile tisulare specifice. Nu a fost susținută nici teoria toxică, care afirma aptitudinea streptococului de a elimina un spectru larg de substanțe cu proprietatea de a leza diferite celule și țesuturi ale organismului, adică de a exercita în atare mod acțiunea patogenică. S-a demonstrat că FRA nu se dezvoltă la administrarea repetată a toxinelor izolate, ci numai a streptococilor vii. Cele mai recunoscute, în prezent, ipoteze sunt imună și autoimună, care explică apariția inflamației prin reacția antigen – anticorp la nivelul colagenului și afirmă apariția unei reacții autoimune datorită asemănărilor dintre antigenii umani și cei streptococici.

FRA apare numai la bolnavii care prezintă un răspuns imunologic exagerat (hipersensibilitate) la produsele streptococice. Între momentul infectării și apariția bolii este prezent un interval de latență de 10-21 zile, care este necesar pentru formarea unei cantități mari de anticorpi circulanți. Dereglarea imunității antis-treptococice se manifestă prin mărirea activității fagocitare a leucocitelor și prin micșorarea indicelui de finalizare a fagocitozei streptococului, ce poate cauza persistența streptococului în interiorul leucocitelor. Reactivitatea imună majorată, apărută în perioada sensibilizării streptococice primare, persistă datorită reinfectării streptococice, care în cazul prezenței altor factori provocatori interni și externi favorizează dezvoltarea procesului reumatismal (*fig. 1*).

Este cunoscut faptul că streptococul grupului A are o serie de componente structurale similare cu țesuturile mamiferelor. De aceea, reacțiile imune încrucișate au un rol important în patogenia FRA. S-a dovedit că antigenii care preponderent determină producerea anticorpilor, după toate probabilitățile, sunt proteina

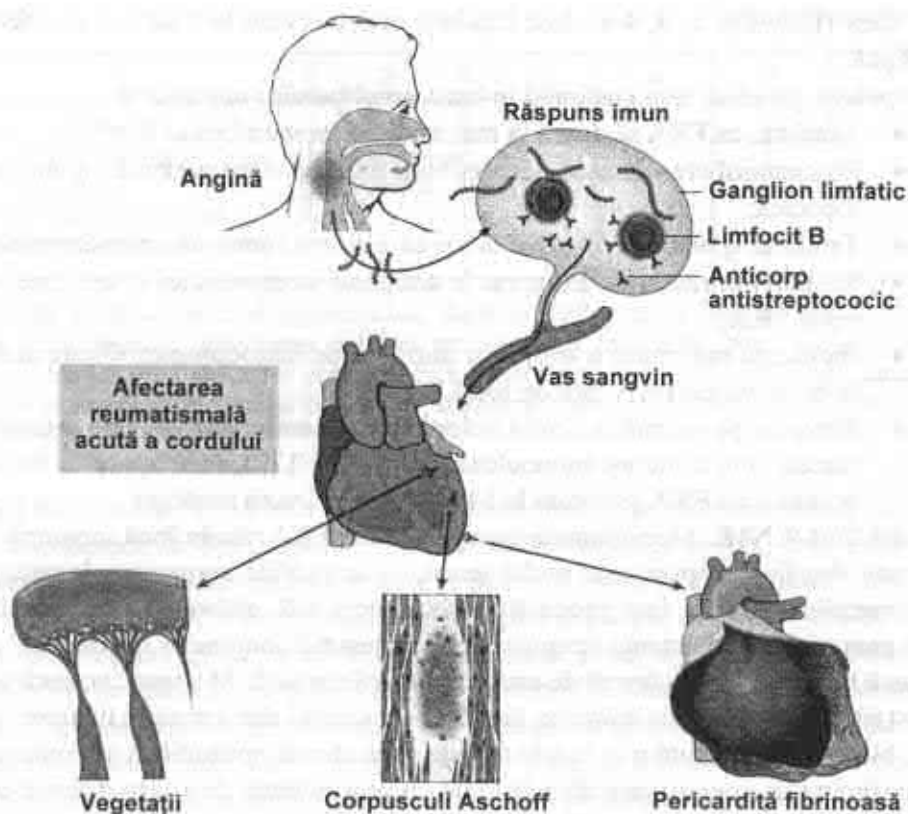


Fig. 1. Schema patogeniei și modificărilor morfologice în afectarea reumaticală a cordului („The Robinson’s morphologic bases of pathological disfunction”, Sunders Company Editions, London, 2001)

M și unele complexe polizaharidice din membrana protoplasmică streptococică. Datorită faptului că aceste structuri streptococice sunt asemănătoare cu constituenții sarcolemei și sarcoplasmei miocardice, anticorpii formați către structurile streptococului interacționează și cu structurile organismului uman. Studiile de imunofluorescență au demonstrat că anticorpii formați se fixează atât pe sarcolema celulelor musculare miocardice, cât și pe cea a fibrelor musculare netede vasculare. Membrana celulară streptococică conține și unele complexe polizaharidice, care sunt asemănătoare cu cele din endocardul valvular, lichidul sinovial, cartilajiu, tegumente și creierul uman. Ca un alt exemplu de reactivitate antigenică încrucișată, pot servi anticorpii întâlniți la bolnavii cu coreea Sydenham. Acești anticorpi reacționează încrucișat cu citoplasma neuronilor la nivelul subtalamic și caudat. Titrul acestor anticorpi izolați în lichidul cefalorahidian corelează cu activitatea bolii. Ei au fost numiți antigeni și anticorpi cu reacție încrucișată. Acești anticorpi reprezintă imunoglobuline ce reacționează mai mult cu sarcolema miofibrilelor și mai puțin cu endocardul și fixează fracțiunea C_3 a complementului.

Titul maxim de anticorpi în reacția încrucișată este realizat în a treia și a patra săptămână de la debutul anginei streptococice.

La pacienții cu FRA au fost identificați, de asemenea, anticorpi care nu reacționează încrucișat cu antigenii streptococici. Apariția lor s-a presupus a fi determinată de modificările structurale miocardice – glicoproteine, proteoglicane ș.a., produse de leziunile inflamatorii și nu sunt determinate de prezența streptococului.

Conform unei ipoteze, leziunile reumatismale granulomatoase (nodulii Aschoff) se produc printr-o reacție de hipersensibilitate de tip IV.

Faza acută a inflamației, fiind cauzată prin activarea succesivă a sistemului de coagulare cu eliberarea kininelor și aminelor vasoactive (histamina, serotonina), contribuie la dereglarea microcirculației în focarul inflamator cu exsudare celulară, urmată de procese de fagocitoză. În această fază încep procesele reparative ale țesutului conjunctiv.

MORFOPATOLOGIE. În FRA leziunile histologice sunt controlate la nivelul țesutului conjunctiv (cord, articulații, tendoane, seroase, artere, țesut subcutanat, plămâni, creier, rinichi).

Prima fază, exsudativ-degenerativă, are două etape – mucoidă și fibrinoidă. Etapa mucoidă inițială se caracterizează prin edem al țesutului conjunctiv și o creștere a mucopolizaharidelor acide. Fibrele colagene sunt împinse spre periferie de către substanța fundamentală bazofilă care se acumulează progresiv. Ulterior, aceste fibre de colagen suferă un proces de edemație, fragmentare și dezintegrare. În zonele afectate substanța fundamentală și fibrele colagene se alterează considerabil obținând un aspect eozinofilic, asemănător fibrinei. Acest proces este denumit degenerescența sau necroza fibrinoidă. Fibrinoidul este rezistent la colagenază, dar sensibil la tripsină. Prin studii de imunofluorescență s-a demonstrat că fibrinoidul conține atât fibrină, cât și imunoglobuline.

Faza exsudativă și degenerativă este urmată de faza proliferativă, în care apare infiltrat cu celule mononucleare (limfocite, plasmocite, histiocite, fibroblaști) și celule gigante multinucleare. Leziunile proliferative iau adesea aspectul de granulom – noduli (sau corpi) Aschoff, fiind depistați în miocard. Există leziuni granulomatoase asemănătoare cu nodulii Ashoff și în alte țesuturi, de exemplu în membrana sinovială.

Pe măsură ce se avansează în vârstă, leziunile reumatismale evoluează spre fibrozare și cicatrizare. Dacă leziunile exsudative și proliferative caracterizează stadiul activ al bolii, în stadiul inactiv, inflamația dispare și persistă numai procesul de cicatrizare. Nodulii Aschoff sunt o dovadă de afectare reumatismală a cordului. Ei apar în interstițiul cardiac, mai ales în miocard și endocard (mai rar în pericard), în special în regiunea subendocardică a ventriculului stâng, frecvent în vecinătatea vaselor sangvine mici (fig. 2).

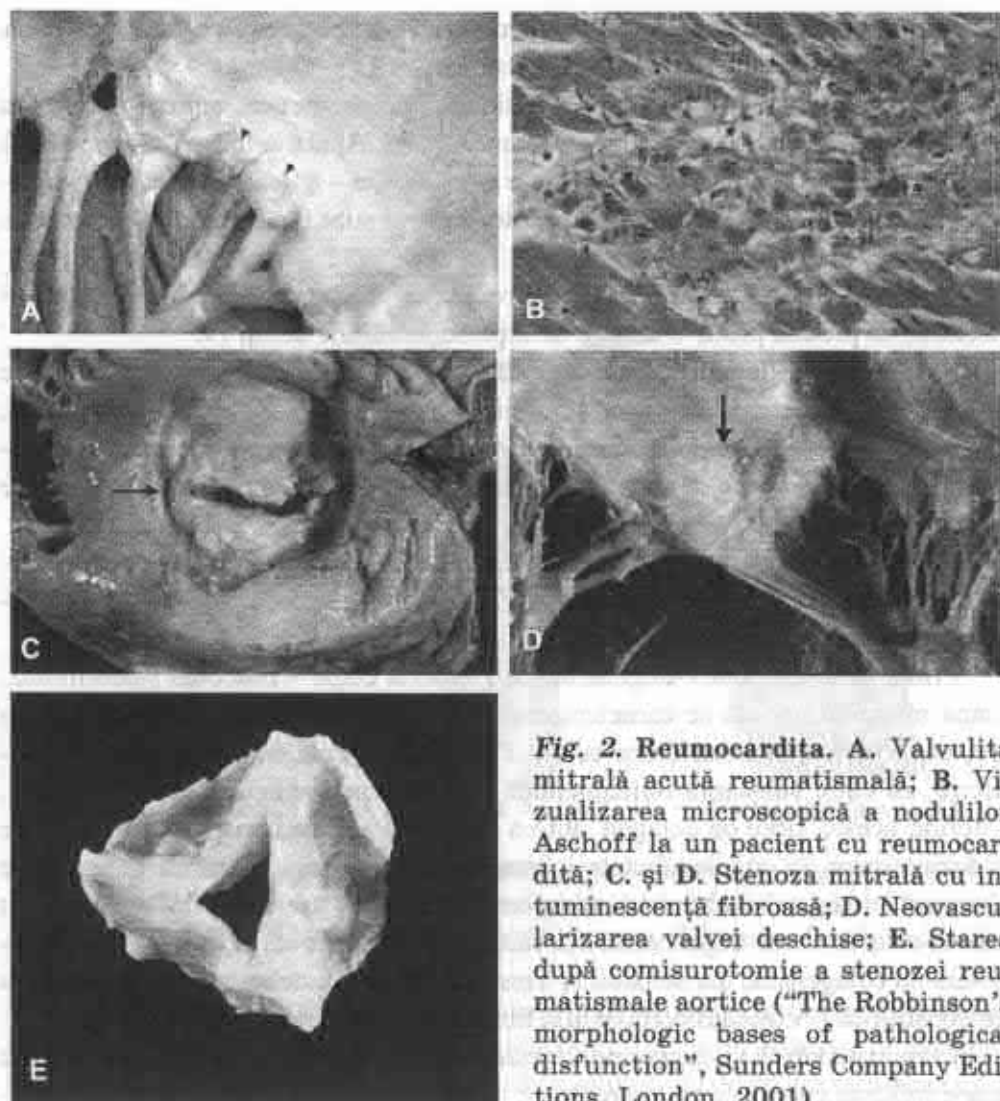


Fig. 2. Reumocardita. A. Valvulita mitrală acută reumaticală; B. Vizualizarea microscopică a nodulilor Aschoff la un pacient cu reumocardită; C. și D. Stenoza mitrală cu intumescență fibroasă; D. Neovascularizarea valvei deschise; E. Starea după comisurotomie a stenozei reumatismale aortice ("The Robinson's morphologic bases of pathological disfunction", Sanders Company Editions, London, 2001)

Nodulii Aschoff pot fi uneori suficient de mari și se observă cu ochiul liber, având forma unor dungi albe, perlate. Microscopic, au un aspect globular, eliptic sau fusiform. Acești noduli evoluează în trei faze:

1. Faza inițială – exsudativă, degenerativă;
2. Faza intermediară – proliferativă sau granulomatoasă;
3. Faza tardivă – de vindecare, de fibrozare.

Identificarea nodulilor este certă în faza granulomatoasă ce reprezintă o leziune patognomonică pentru FRA, nemaifiind întâlniți în alte afecțiuni. Faza precoce de evoluție a nodulilor Aschoff durează până la a 4-a săptămână de boală. În această fază, pe lângă modificările exsudative și degenerescența fibrinoasă ale

tesutului conjunctiv, apare acumularea de limfocite și plasmocite. Leziunea este nespecifică în acest stadiu. Faza intermediară durează din a 4-a până în a 13-a săptămână de boală. Deși persistă edemul și fragmentarea fibrelor de colagen, precum și degenerescența fibrinoidă, trăsătura esențială a acestei faze o reprezintă proliferarea. Histiocitele cardiace (numite celulele lui Anicikov), întâlnite și în cordul normal, se acumulează în număr mare în nodulii Aschoff, inclusiv limfocitele, plasmocitele, fibroblaștii sau fibrocitele, celulele picnotice.

Faza de vindecare apare după 3-4 luni de la debutul bolii și se caracterizează prin regresia și fibroza nodulului. Între celule apare, adesea, material fibrilar, separându-le în culturi sau rânduri. Este posibil ca aceste celule mononucleate sau gigante, multinucleate să se transforme în celule ale țesutului conjunctiv. Fibrele colagene fuzionează, formând benzi mai groase, ce cauzează apariția unor mici cicatrice între fasciculele musculare, în apropierea vaselor sangvine. Corpul Aschoff, compus din aceste elemente, este înconjurat de polimorfonucleare, limfocite, plasmocite, fibroblaști, eozinofile.

TABLOU CLINIC. În evoluția FRA pot fi evidențiate trei perioade: de debut, unde predomină tabloul clinic al unei infecții a tractului respirator superior; latentă; a manifestărilor clinice. La unii pacienți manifestările specifice bolii sunt precedate de simptome prodromale, nespecifice, caracteristice perioadei de latență, ca: fatigabilitate, anorexie cu pierderea în greutate, iritabilitate, artralгии și mialgii, paloare, adenopatii, temperatură subfebrilă.

Debutul manifestărilor clinice ale FRA se observă, de obicei, peste 2-3 săptămâni după primele manifestări ale unei angine streptococice. Această perioadă poate varia de la 1-2 până la 4-6 săptămâni și nu este mai scurtă nici la pacienții cu pusee reumatismale în antecedente.

CARDITA REUMATISMALĂ. S-a constatat că afectarea cardiacă este invers proporțională cu afectarea articulară. Astfel, bolnavii care au manifestări articulare severe prezintă forme ușoare de cardită, pe când cei cu cardită severă prezintă manifestări articulare șterse sau absente.

Procesul inflamator reumatismal poate afecta oricare din straturile anatomice ale cordului - endocardul (inclusiv cel valvular), miocardul și pericardul.

Pacientul acuză dispnee, palpitații cardiace, tuse la un efort fizic, în cazuri grave este posibilă apariția astmului cardiac și a edemului pulmonar. Starea generală este gravă, la inspecție se poate observa ortopnoe, acrocianoză, mărirea abdomenului în volum, edeme la membrele inferioare.

La examenul obiectiv se depistează o deplasare a limitelor matității relative ale cordului, preponderent spre stânga. Auscultativ, primul zgomot la apex este diminuat, este prezent un suflu sistolic, mai rar mezodiastolic. Suflul mezodiastolic apical este numit suflul Carey Coombs, produs de valvulita mitrală. Prezența lui constituie un indice de prognostic sever. Tabloul auscultativ poate fi însoțit de apariția ritmului de galop, dereglărilor de ritm. Se determină o tahicardie, ce

nu corespunde temperaturii corpului, uneori poate fi bradicardie, de obicei se atestă o hipotensiune moderată.

MANIFESTĂRI ARTICULARE. Manifestările articulare se prezintă ca artralgiile sau artrite și, de obicei, sunt însoțite de febră, frecvent asociate carditei, dar pot fi și izolate. Poliartrita reumatismală se caracterizează prin afectarea articulațiilor mari și medii ale genunchilor, talo-cruale, humerale, cubitale, mai rar radiocarpene. Artrita reumatismală, la fel ca alte artrite, se manifestă prin tumefiere, însoțită de durere pronunțată, eritem local cu majorarea locală a temperaturii, limitarea mișcărilor, dar are anumite trăsături caracteristice: este, de obicei, simetrică cu caracter migrator, se observă un efect rapid în urma administrării salicilatelor, fără să fie urmată de sechele. De obicei, poliartrita reumatismală regresează complet, însă, în caz de recidive frecvente, cazuistic se dezvoltă artrita cronică postreumatismală Jaccoud, ce se caracterizează prin afectarea articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor.

Artralgia migratoare poate fi apreciată ca un echivalent al artritei, însă este considerată drept criteriu minor al maladiiei.

APECTAREA REUMATISMALĂ A PULMONILOR. Ea se dezvoltă în evoluția acută sau recidivantă a reumatismului sub formă de pneumonie sau vasculită pulmonară pe fond de pancardită. Pneumonia se manifestă prin dispnee, febră, raluri buloase; radiologic – prin accentuarea și deformarea țesutului pulmonar. În caz de afectare bilaterală, modificările radiologice capătă forma unui fluture cu dinamică evolutivă rapidă. Vasculita pulmonară se caracterizează prin tuse, hemoptizie, dispnee. La examenul obiectiv percutor modificări nu se determină, auscultativ – raluri buloase sonore. Radiologic, se depistează accentuarea difuză a desenului pulmonar. Pleurezia reumatismală se instalează la debutul bolii; este o manifestare a poliserozitei reumatice, fiind însoțită de dureri toracice la inspir, auscultativ - frecăturii pleurale. Odată cu apariția exsudatului sunetul percutor devine mat, respirația nu se transmite.

APECTAREA RENALĂ se manifestă prin glomerulonefrită, de obicei, varianta hematurică, mai rar cea desfășurată. O parte dintre bolnavii cu FRA pot prezenta albuminurie minimă, hematurie microscopică, cilindruerie și leucociturie.

SINDROMUL ABDOMINAL se întâlnește rar, în evoluția acută. Clinic se manifestă prin apariția bruscă a durerilor difuze sau localizate în abdomen, însoțite de grețuri, vome, dereglarea tranzitului intestinal. Durerile sunt migratoare, se depistează o rezistență musculară moderată. La baza acestui sindrom stă peritonita reumatismală, care poate decurge în asociere cu alte serozite.

APECTAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL se prezintă ca reumovasculită cerebrală, coree, encefalopatie (înăutățirea memoriei, cefalee, lăbilitate emoțională, dereglări tranzitorii ale funcției nervilor cranieni), sindrom hipotalamic (distonie neurocirculatorie, subfebrilitate îndelungată, somnolență, sete, crize vagoinsulare sau simpatoadrenalice). Coreea Sydenham se întâlnește la 12-17% dintre pacienți, de obicei, la fete în vârstă de la 6 până la 15 ani.

Clinic debutul se manifestă prin labilitate emoțională, fatigabilitate, agresivitate. Este caracteristică pentada semnelor: 1) Apar hiperkineze, de obicei bilaterale - mișcări involuntare ale unor grupuri musculare (ale feței, gâtului, membrilor, trunchiului), ce pot să determine grimase și zâmbete neadecvate, care dispar în somn. Copilul afectat începe să scape obiectele din mâini, să verse lichidul, când încearcă să bea din ceașcă, să scrie urât, să nu-și mai poată încheia nasturii și lega șireturile. 2) Distonia musculară, cu predominarea hipotoniei, poate duce la lichidarea hiperchinezelor și dezvoltarea formei „paralitice” a coreei. 3) Dereglarea staticii și coordonării mișcărilor. 4) Distonia vasculară evidentă. 5) Fenomenele psihopatologice. Durata bolii este, de obicei, între 8 și 15 săptămâni. În cazul prezenței coreei, valvulopatiile se dezvoltă rar.

NODULII SUBCUTANAȚI pot fi prezenți la 1–20% dintre pacienți, sunt percepuți ca ridicături subcutanate, de formă rotundă sau ovală cu diametrul de la 1 mm până la 2 cm, indolori, care nu afectează tegumentul supradiacent, dar pot fi atașați de fascii și aponevroze, tendoane și periost. Apar în special la nivelul proeminențelor osoase. Pot dura 1–2 săptămâni și reapărea în valuri succesive. Prezența nodulilor subcutanați semnifică, de obicei, afectarea cardiacă concomitentă sau ulterioară, reprezentând un indicator de severitate a bolii.

ERITEMUL MARGINAT se întâlnește la 5–10% dintre pacienți. Este inelar (circular), se localizează pe trunchi și segmentele proximale ale membrilor, nu pe față, evoluează rapid, fiind de câțiva milimetri în diametru și mai mari, cu marginea puțin proeminentă de culoare roz-pală sau roșie întunecată, având centru plat palid. Eritemul marginat este indolor, apare și dispare rapid.

DIAGNOSTIC PARACLINIC. Activitatea procesului poate fi confirmată prin cercetarea unor indici de laborator, care oglindesc sindromul biologic inflamator nespecific (tab. 2):

Tabelul 2

**INDICII DE LABORATOR CE CARACTERIZEAZĂ
GRADUL DE ACTIVITATE AL FRA
(ОКОРОКОВ А. Н., 2003)**

Indice	Faza inactivă	Faza activă		
		Activitate I	Activitate II	Activitate III
Leucocite 10 ⁹ /l	6-7	8-10	10-12	12 și mai mult
Modificări ale formulei leucocitare	Lipsește	Lipsește	Neutrofilie și monocitoză moderate	Neutrofilie și monocitoză pronunțate, eozinofilie tranzitorie
VSH, mm/oră	Până la 10	Până la 20	20-40	≥40
Fibrinogen, g/l	Până la 4	4-5	5-6	≥7
Fibrină, mg/ml	11-14	11-14	16-21	23-28

Continuarea tab. 2

Seromucoid, un.dens.opt.	0,20	0,20-0,22	0,22-0,30	≥0,30
Seromucoid, mmoli/l	0,99-1,32	0,99-1,32	1,65-4,4	4,95-5,5
Hexoze, g/l	0,8-1,0	1-1,2	1,2-1,8	>1,8
Acizi sialici, un.dens.opt.	0,20	0,20-0,25	0,25-0,30	0,35-0,50
Proteina C reactivă	-	±	++	+++ sau ++++
α ₂ -globuline, % g/l	6-10 până la 0,08	până la 10 0,08-0,12	11,5-16 0,12-0,15	16-25 >0,15
γ-globuline,% g/l	12-21 până la 0,16	Până la 19 0,16-0,20	21-23 0,20-0,25	23-25 >0,25
Titul ASL-O	1:160-1:250	1:250-1:300	1:300-1:600	1:600-1:1200
Titul ASH	1:300	1:300	>1:300	>1:300
Titul ASK	1:300	1:300	>1:300	>1:300

- VSH poate atinge valori foarte mari, rămâne crescută și după scăderea febrei și a leucocitozei, fiind un indice important al activității procesului reumatismal; uneori numărul leucocitelor este normal; anemia, de obicei, este moderată, rareori gravă și pe măsură ce procesul inflamator scade în intensitate, anemia se micșorează;
- Examenul sângelui: disproteinemie, crește nivelul fibrinogenului, fibrinei, ceruloplasminei, haptoglobinei, acizilor sialici, proteinei C reactive, seromucoidului, hexozelor, aminotransferazelor, lactatdehidrogenazei, creatinfosfokinazei;
- Cercetarea serologică a sângelui – crește titrul antistreptolizinei – O și S, antihialuronidazei, antistreptokinazei;
- Cultivarea streptococului din exsudatul faringian;
- Imunoglobulinele, limfocitele T și B, RTBL cu mitogeni;
- Anticorpii, împotriva structurilor cardiace, se pot întâlni în serul bolnavilor cu FRA, dar sunt nespecfici, putând fi depistați și în infecții streptococice necomplicate;
- Sumarul de urină arată albuminurie minimă în timpul perioadei febrile și la prezența insuficienței cardiace.

MODIFICĂRI ECG

Ele sunt nespecifice și se manifestă prin:

- Modificările complexului QRS constau în reducerea voltajului sau apariția unor complexe crestate lărgite, deformate prin blocuri de ramură;
- Segmentul ST poate fi subdenivelat, dar mai frecvent apare supradenivelat în mai multe derivații datorită pericarditei;

- Modificările undei T constau în aplatizarea și inversarea ei sau apariția undei T bifazice;
- Prelungirea intervalului PQ mai mult de 0,2 sec este considerată de unii autori ca cea mai importantă modificare ECG sugestivă pentru o cardită și s-ar raporta la gravitatea ei;
- Modificările frecvenței și ritmului cardiac: tahicardie sinusală, ritm nodal, extrasistolie atrială sau ventriculară, fibrilație și flutter atrial, blocuri AV și SA.

DIAGNOSTIC POZITIV. Pentru standardizarea diagnosticului, Dukett Jones a formulat în 1944 criteriile de diagnostic ale FRA, împărțite în criterii majore și minore. Criteriile de diagnostic ale lui Jones au fost modificate de către A.I.Nesterov, apoi, în 1982, de către Asociația Americană a Reumatologilor (Circulation 69, 204 a, 1984, *tab. 3*):

Tabelul 3

MANIFESTĂRI MAJORE ȘI MINORE ALE FRA

MANIFESTĂRI MAJORE	I. MANIFESTĂRI MINORE		
	Clinice	Instrumentale	Suplimentare
1. Cardită 2. Poliartrită 3. Coree 4. Eritem anular 5. Noduli subcutanați	1. FRA în antecedente clinice 2. Artralгии 3. Febră	VSH sporit, proteina C-reactivă pozitivă, leucocitoză, alungirea intervalului PQ la ECG	Datele sugestive pentru infecția streptococică recentă: creșterea titrului ASL-O și a altor anticorpi antistreptococici, cultură din exsudatul faringian pozitivă pentru streptococul gr.A.

Prezența a două criterii majore sau a unui criteriu major și două minore, asociate cu semne de infecție streptococică recentă, indică o probabilitate înaltă a FRA.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Diagnosticul diferențial al FRA mai frecvent se efectuează cu următoarele patologii:

- Artrita juvenilă, artrita reumatoidă la adulți
- Lupusul eritematos de sistem
- Boala Reiter și alte artrite reactive
- Artropatia psoriazică
- Spondiloartrita anchilozantă
- Endocardita infecțioasă.

EVOLUȚIA poate fi acută, cu febră de circa 39°C, cardită reumatică, poliartrită, mărirea indicilor de laborator și efect evident rapid (2-3 luni) a tratamentului antiinflamator.

În evoluția trenantă prevalează cardita reumatică, însoțită de subfebrilitate și poliartralgii. Activitatea, de obicei, e minimă sau medie, durata e mai mult de 6 luni, fără acutizări și remisiuni evidente. Tratamentul antiinflamator e puțin efektiv, mai eficace sunt preparatele aminochinolinice.

Evoluția latentă se caracterizează prin atenuarea semnelor activității clinice și de laborator cu depistarea întâmplătoare a valvulopatiilor.

În copilărie deseori evoluția este acută, cu reumocardită, artrită, coree, eritem inelar și noduli subcutanați. La adolescenți maladia evoluează, de obicei, trenant, iar la o jumătate dintre ei se formează valvulopatii, preponderent mitrale, combinate și are tendința de a recidiva. La tinerii de 20 de ani evoluția este, de obicei, acută, la majoritatea observându-se însănătoșire, iar la circa 20% – valvulopatie, în special mitrală. La maturi semnul clinic de bază este cardita reumatică, prezentă la 90% dintre cei cu cardită reumatică primară și la 100% – cu cea secundară. După primul puseu reumatismal valvulopatia se dezvoltă la 40 – 50% din bolnavi. Poliartrita la acești pacienți se întâlnește în 70 – 75% din cazuri. Destul de frecvent întâlnite sunt variantele latente ale maladii. La pacienții de vârstă avansată reumocardita primară practic nu se întâlnește.

COMPLICAȚII. În cadrul FRA complicațiile sunt determinate de afectarea cordului, deoarece manifestările clinice, ca afectarea articulațiilor, pielii și coreea, evoluează fără sechele. Cele mai importante complicații cardiace sunt tulburările de ritm și conducere (extrasistolii atriale și ventriculare, fibrilația atrială, uneori și ventriculară, blocurile de ram ale fasciculului Hiss, atrioventriculare ș.a.); insuficiența cardiacă acută (accese de astm cardiac și edem pulmonar) și cronică. Sunt destul de frecvente complicațiile trombotice și tromboembolice, în special la pacienții cu stenoza mitrală și fibrilație atrială. Pacienții cu afecțiuni valvulare de origine reumatismală formează, de asemenea, grupul de risc pentru asocierea endocarditei infecțioase.

TRATAMENT. Programul curativ în FRA include următoarele:

1. Regimul,
2. Dieta,
3. Tratamentul etiotrop,
4. Tratamentul patogenetic,
5. Tratamentul simptomatic,
6. Tratamentul balneosanatorial,
7. Dispensarizarea,
8. Profilaxia.

Conform recomandărilor OMS, toți pacienții cu FRA trebuie să fie spitalizați pentru confirmarea diagnosticului și aplicarea unui tratament adecvat.

Regimul pacienților reumatici depinde de prezența carditei reumatice și de gradul activității procesului. Conform recomandărilor OMS, pacientul necesită regim la pat, dar în lipsa carditei aceste restricții pot fi limitate. Regimul poate fi extins numai în cazul când indicii procesului inflamator imun sunt în limitele normei ori nu deviază cu mult de la ea. Conform recomandărilor V. A. Nasonova,

în evoluția ușoară a carditei, în primele 7–10 zile, se recomandă regim de salon, iar în caz de o cardită severă – regim strict la pat pentru 2–3 săptămâni. Pacientul trebuie activizat în decurs de 40–50 zile din ziua internării. În calitate de criteriu de extindere a regimului de activitate este și micșorarea VSH sub 25 mm/oră, iar proteina C-reaktivă negativă în decurs de 2 săptămâni.

Dieta unui pacient cu FRA corespunde dietei nr.10 după Pevzner, cu o cantitate suficientă de proteine și limitarea sării de bucătărie. Sunt incluse în alimentație legume și fructe, ce ar îndeplini necesitățile organismului în vitaminele C, P și potasiu.

Tratamentul etiotrop este efectuat prin administrarea penicilinei, care posedă efect bactericid asupra streptococului β -hemolitic din grupa A. Se indică penicilina – 2.000.000 – 4.000.000 UI/zi, în 4 prize, timp de 10–15 zile.

Sunt date despre eficiența altor preparate din grupa macrolidelor, de exemplu, eritromicină, care se indică câte 250 mg 4 ori/zi. În caz de reacții alergice la peniciline se recomandă azitromicina, claritromicina sau roxitromicina.

În tratamentul patogenetic se folosesc preparate antiinflamatorii nesteroide (AINS) și glucocorticoizi. Sunt importante următoarele efecte ale acestui grup de medicamente: micșorarea permeabilității capilarelor, ce duce la diminuarea manifestărilor exsudative ale procesului inflamator; stabilizarea membranelor lizozomilor, ce are ca efect limitarea eliberării în citoplasmă și în spațiul extracelular a hidrolazelor lizozomale, cu proprietăți de lezare a țesuturilor; stoparea producerii fosfatelor macroergice (în primul rând a ATP), ce favorizează diminuarea inflamației; stoparea sintezei sau inactivarea mediatorilor inflamației, inclusiv a celor proinflamatori (prostaglandine); acțiune citostatică, ce provoacă întreruperea fazei proliferative a inflamației și micșorarea procesului sclerotic, deoarece colagenul (proteina principală a țesuturilor sclerotice) are proveniență celulară (fibroblastică); efect analgezic și antipiretic, obținut prin suprimarea mediatorilor inflamatori (bradikinina, prostaglandine); micșorarea agregării plachetare, cu acțiune benignă asupra microcirculației.

Din preparatele acestui grup, sunt utilizate mai frecvent indometacina sau diclofenacul (voltaren, clodifen), care se recomandă a fi folosite în evoluția FRA cu grad mare și mediu de activitate, câte 150 mg/24 ore – o lună, apoi 100 mg sau 50 mg/24 ore cel puțin încă o lună.

Efectele adverse posibile în urma administrării AINS:

- la nivelul tractului gastrointestinal: dureri abdominale, grețuri, inapetență, diaree (ulcer stomacal, gastrită erozivă, ulceratii intestinale, hemoragii gastrointestinale);
- la nivelul sistemului nervos central: cefalee, vertij, sincope, somnolență, depresie, convulsii;
- sensibilitate sporită față de AINS (urticarie, prurit cutanat, alopecie, dispnee);
- diminuarea funcției rinichilor;
- oculare: modificarea câmpurilor de vedere și a pupilei;
- modificări în sângele periferic: leucopenie, mai rar – anemie hipoplastică.

Contraindicații pentru administrarea preparatelor AINS: ulcere gastroduodenale; astm bronșic; parkinsonism, epilepsie, dereglări psihice; hipersensibilitate; graviditate, perioada de lactație.

În tratamentul FRA pot fi folosite și alte preparate AINS și salicilate - acidul acetilsalicilic câte 1g de 4 ori/zi, ibuprofen 0,4g de 4 ori/zi ș.a.

Administrarea glucocorticoizilor. Glucocorticoizii nu preîntâmpină formarea valvulopatiei cardiace. La pacienții care au suportat o poliartrită reumatismală fără semne evidente de cardită, valvulopatiile se dezvoltă în caz de evoluție ușoară a carditei la 30% de pacienți, iar în evoluție gravă – la 60%.

Terapia cu corticosteroizi este indicată în prezența carditei severe cu insuficiență cardiacă congestivă sau pericardită, la bolnavii care nu tolerează dozele necesare de aspirină, la bolnavii care nu reacționează satisfăcător la aspirină.

Se folosește prednisolonul sau alți corticosteroizi, în doze de 40-60 mg/zi. Se menține această doză 2-3 săptămâni, apoi se scade treptat câte 2,5 mg la 3-7 zile, până la suspendarea completă.

Efectele adverse ale acestei terapii sunt: retenția hidrosalină, deplețiunea de potasiu, diminuarea toleranței la glucoză, ulceratiile și hemoragiile gastrointestinale, apariția aspectului cușingoid.

Tratamentul simptomatic se efectuează ținând cont de complicațiile survenite în urma FRA. În caz de asociere a insuficienței cardiace se indică diuretice, vasodilatatoare periferice; la micșorarea bruscă a funcției contractile a miocardului se folosesc preparate cu acțiune inotropă pozitivă (dopamină), iar la apariția aritmiilor – preparate antiaritmice.

Tratamentul balneosanatorial mărește capacitățile adaptive și funcționale ale sistemului cardiovascular, ameliorează procesele metabolice în miocard, facilitează reabilitarea pacienților. Pot beneficia de tratament sanatorial persoanele la care procesul reumatismal este în remisiune, nu sunt semne de insuficiență cardiacă și aritmii cardiace severe, iar după acutizarea precedentă au trecut nu mai puțin de 6-8 luni. Pacienților cu gradul minim al activității reumatismului și insuficiență cardiacă clasa funcțională I, li se recomandă tratament în stațiile balneosanatoriale locale peste 3 luni după faza activă a procesului.

Dispensarizare. Sarcinile dispensarizării pacienților reumatici sunt: efectuarea procedeeleor terapeutice pentru lichidarea procesului reumatismal activ; efectuarea terapiei dereglărilor circulației sangvine la pacienții cu valvulopatii cardiace, stabilirea necesității corecției chirurgicale a valvulopatiilor; determinarea capacității de muncă; efectuarea profilaxiei secundare a FRA și a recidivelor maladiei.

În primul an după faza activă a maladiei pacientul este examinat de către reumatolog de patru ori pe an, de către medicul ORL și stomatolog – o dată pe an, de oftalmolog – o dată la doi ani, de cardiocirurg și neurolog – după necesitate. Analiza generală a sângelui se efectuează de patru ori pe an; analiza urinei, radioscopia cordului, ECG, EcoCG, alte analize serologice – de două ori pe an. În faza inactivă pacientul e examinat de reumatolog o dată sau de două ori pe an, de

medicul ORL și stomatolog – o dată pe an, iar de cardiocirurg, neurolog, oftalmolog – după necesitate. Analiza generală a sângelui se efectuează de două ori pe an, restul investigațiilor – o dată pe an.

PROGNOSTIC. Mortalitatea în FRA nu depășește 1,2 – 1,7% din cazuri și se datorează complicațiilor acestei maladii – insuficienței cardiace, pericarditei, emboliei pulmonare ș.a. La aproximativ 10 – 20 % dintre copiii care au suferit o acutizare a FRA se dezvoltă o disfuncție cardiacă severă. Din cei 80 – 90% care vor depăși vârsta adultă, la 15 – 25% vor fi sechele cardiace cu dezvoltarea insuficienței cardiace. Prognosticul maladiei este direct dependent de afectarea cardiacă. Manifestările de cardită apar la 76% dintre pacienți, în prima săptămână de boală, iar la 90% afectarea cardiacă este evidentă în primele 3 luni. Cardita este prezentă mai frecvent la copii – la vârsta de până la 3 ani în 90% din cazuri, până la 6 ani – în 50%, la 14 – 17 ani - 30% din cazuri, fiind rar întâlnită după 25 ani. Pacienții care nu au prezentat cardită la prima acutizare au un prognostic favorabil (fără afectare cardiacă ulterioară).

PROFILAXIA primară include măsurile de preîntâmpinare a infectării primare cu streptococ, tratamentul precoce și eficace al anginei și al altor infecții streptococice acute ale căilor respiratorii superioare. În acest scop, pacienții respectivi sunt tratați cu penicilină în doză de 1.500.000 UI/24 ore. În cazul alergiei la penicilină se poate administra eritromicina câte 250 mg 4 ori/zi, copiilor cu masa corporală mai mică de 25 kg doza recomandată este de 40 mg/kg/zi, în 2-4 prize.

Profilaxia secundară include antibioterapia pentru preîntâmpinarea unei infecții streptococice la un pacient ce a suferit un puseu reumatismal și care ar putea induce o recidivă a FRA (tab. 4).

Tabelul 4

SCHEMA PROFILAXIEI SECUNDARE A FRA

Modul de administrare	Retarpen
Intramuscular	Retarpen (Extencilina) -2,4 mlnUI, o dată la 3 săptămâni, iar celor cu risc crescut de recidivă a FRA – o dată la 2 săptămâni. Copiilor cu masa corporală până la 30 kg se administrează 600.000 UI; copiilor cu masa corporală mai mult de 30 kg – 1.200.000 UI o dată la 3 săptămâni.
Per os	Fenoximetilpenicilină – 500 mg de 2 ori/zi

OMS recomandă următoarea durată a tratamentului antirecidivant al FRA:

- În cazul pacienților care în timpul acutizărilor precedente n-au suportat cardită, profilaxia se efectuează minim 5 ani după ultimul puseu reumatismal și până la atingerea vârstei de 18 ani (uneori și mai mult);

- pacienților care au prezentat semne de lezare a cordului în timpul primului puseu reumatismal, profilaxia se efectuează până la atingerea vârstei de 25 de ani și mai mult (dacă sunt prezenți factori de risc);
- pacienților cu valvulopatie reumatismală li se recomandă profilaxie secundară un timp mai îndelungat, uneori toată viața.

Bibliografie

1. Andronescu D., Greceanu I.M., Olteanu D., *Reumatismul articular acut*, București, 1996
2. Gherasim L., *Medicina internă*, vol 2, București, 2000
3. Groppa L., *Actuc lități în medicina internă*. Chișinău, 2006, p. 64-81.
4. Groppa L., M. Moșneaga, L. Cheaburu, L. Șincari., *Clasificarea bolilor reumatice. Elaborare metodică*, Chișinău, 2001
5. Harrison – *Principles of internal medicine*. 14th edition, 2001.
6. Белов Б., *Острая ревматическая лихорадка-современное состояние проблемы*. Русский Медицинский Журнал, т. 12, № 6, 2004, с. 418-422.
7. Мазуров В. И., *Клиническая ревматология*. Санкт-Петербург, 2001, с. 63.
8. Насонова В., Насонов Е., *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний*. М., 2003, с. 70.
9. Насонова В. А. и др., *Современная классификация и номенклатура ревматической лихорадки*. Клиническая медицина, 2004, №-8, с. 61-66.
10. Шостак Н., *Ревматический кардит: клинико-морфологическая диагностика, лечение, профилактика*. Врач, 2004, т-5, с. 5-9.

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie cronică autoimună ce poate afecta orice organ sau sistem și se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfectă determinată genetic și asociată cu hiperproducerea anticorpilor antinucleari. Pentru lupus este caracteristică afectarea articulațiilor, pielii, vaselor și antrenarea în procesul patologic a organelor interne.

Cu toate că LES este răspândit în toate zonele geografice ale lumii se consideră că în incidență, evoluție și prognostic un rol important au factorii demografici, situația socioeconomică și componența etnică a populației. Conform datelor lui C. Bartels (2007), incidența constituie un caz la 10 mii locuitori (variații 1.8-7.6 la 100 mii locuitori) pe an, iar morbiditatea/prevalența constituie circa 500 pacienți la 1 mln locuitori (variații 12-50 cazuri/100 mii locuitori; J. Klippel, 1993). Frecvența între etnii este 12-50 la 100 mii locuitori, cea mai înaltă fiind atestată printre afroamericani. Incidența bolii la femei este între 14-64 ani, la bărbați nu s-a găsit un pic de incidență relaționată cu vârsta. Raportul dintre femei și bărbați la debut constituie 10:1 sau 8:1. În 2007 s-a semnalat că rata supraviețuirii după 10 ani constituie circa 90% vs 50% peste 5 ani în 1955. Descreșterea ratei mortalității se atribuie diagnosticului precoce, administrării tratamentului adecvat-specific bolii și avansare profesională în supravegherea medicală generală. O treime de pacienți cu lupus decedează la vârsta mai tânără de 45 ani. Cauza cea mai frecventă a mortalității este nefrita, ce se instalează în primii 5 ani. Studiul Framingham (Framingham Offspring Study) a demonstrat că femeile cu vârsta între 35-44 ani cu lupus eritematos sistemic au risc de infarct miocardic de 50 ori mai mare decât femeile sănătoase de vârstă similară.

Etiologie și patogenie. Cu toate că s-au obținut succese remarcabile în studiul LES la etapa actuală cauzele specifice ale LES rămân încă necunoscute. Există date despre rolul unor virusuri în declanșarea procesului patologic. În favoarea acestui fapt pledează depistarea anticorpilor antivirali ARN și ADN mixovirale, evidențiate cu ajutorul microscopiei electronice, de asemenea identificarea anticorpilor limfocitotoxici la rudele pacienților și la personalul medical, însă încercările de a izola virusul din țesuturile pacienților cu LES au eșuat. Predispoziția genetică este demonstrată prin îmbolnăvirea de 10 ori mai frecventă a gemenilor monoziгоți versus dizigoți. În familiile pacienților lupici modificările imune sunt de asemenea frecvente, inclusiv hipergamaglobulinemia, depistarea anticorpilor antinucleari, limfocitostatici și teste fals pozitive la lues, sunt prezente la rudele de gradul I. S-a demonstrat incidență crescută în familiile bolnavilor cu LES

nu numai a acestei patologii, ci și a altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv. Pentru cercetările genetice au importanță doi factori: 1. Risc crescut de dezvoltare a LES la persoane cu reacție Wasserman fals pozitivă. 2. Incidența mare a LES pe fond de deficit al complementului, în special al fracțiilor lui – C2, C3 și C4. Studiul antigenului la histocompatibilitate HLA a relevat că HLA-DR2 și HLA-DR3 sunt mai frecvent detectați la pacienții cu LES decât în populația generală. Eterogenitatea genetică, manifestată prin multitudinea de asocieri genetice sugerează predispoziție pentru lupusul eritematos sistemic, ceea ce, posibil, determină polimorfismul clinic al bolii, diverse variante de evoluție și implicarea organelor și sistemelor cu predilecție în procesul patologic. Impactul estrogenilor și altor hormoni asupra lupusului este determinant pentru femeile suferinde de această boală. Este cunoscută influența negativă a estrogenilor asupra evoluției LES, fapt ce se manifestă prin agravarea stării pacienților în perioada de sarcină și mai cu seamă post-partum. A fost argumentat și rolul protector al androgenilor în LES. Dintre alți factori ce favorizează declanșarea LES sunt de menționat infecția virală și bacteriană, unele medicamente, care acționează la diverse verigi ale sistemului imun. Studiul patogeniei a demonstrat că LES este o patologie imunocomplexă, determinată de producția necontrolată a anticorpilor cu formarea ulterioară a complexilor imuni circulanți. Este evident că la baza patogeniei este disfuncția limfocitelor T și B, prin creșterea numărului limfocitelor B policlonale activate, ce conduce la sporirea sintezei de autoanticorpi, fiind cunoscut faptul că serul pacienților cu lupus recunoaște 40-50 de antigeni. La pacienți cu LES, mai cu seamă în faza activă, este crescut numărul de celule secretoare de IgG și Ig A. Anticorpii antinucleari au importanță patogenetică primordială, astfel, CIC ce conțin ADN sunt depistați în glomeruli în caz de lupus nefrită activă, dar ei pot conține și ARN, factorul reumatoid și, mai rar, glicoproteina 70, cu structura similară proteinei membranei retrovirusului, fiind sintetizată în ficat cu rol de reactant al fazei active. CIC se depun în stratul subendotelial al membranei bazale a vaselor pielii, rinichilor, membranelor seroase, determinând dezvoltarea reacției inflamatorii, activarea complementului, migrarea neutrofilelor, eliberarea citokinelor, prostaglandinelor și altor substanțe lezante.

CLASIFICAREA LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC se bazează pe evoluția la debutul bolii – acută, subacută sau cronică, activitatea bolii, afectarea și lezarea organică.

TABLOUL CLINIC al LES se prezintă polisindromic. Maladia se caracterizează prin exacerbări și remisiuni, inclusiv spontane. Debutul este variabil, de la indolent la fulminant, cu manifestări generale: fatigabilitate, pierdere ponderală, tulburări trofice, febră.

Manifestări constituționale. Fatigabilitatea, pierderea ponderală, tulburările trofice și febra nonspecifică sunt cele mai frecvente simptome în cazurile noi de lupus sau recurențe active ale exacerbării bolii. Fatigabilitatea este un simptom constituțional comun ce corelează cu alte semne clinice și markeri de laborator.

Manifestările musculoscheletice se prezintă prin artrită, circa 90% cazuri, (E. Dubois 1974), care este migratorie, cu efuzie sinovială nesemnificativă. De regulă, artritele sunt nonerozive și nondéformante, ceea ce le deosebește de artrită reumatoidă. La pacienți în vârstă, afectarea articulațiilor poate fi prima manifestare a bolii. Mai frecvent se afectează articulațiile interfalangiene proximale, ulterior în descreștere carpo-falangiene, radiocarpene și articulațiile genunchilor. Necroza avasculară a articulației femurului se depistează după tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi (GCS) și în sindromul antifosfolipidic. Osteoporoza este postinflamatorie sau complicație a tratamentului cu GCS. Mialgiile sunt frecvente (15-64%), mai rar se întâlnesc miozitele (5-11%), manifestându-se prin astenie musculară proximală și majorarea concentrației fermeților musculari (creatinfosfokinazei). La 5-10% dintre pacienții tratați cu GCS se dezvoltă miopatia steroidă.

Manifestări mucocutanate. La 20-25% dintre pacienții cu lupus afectarea pielii se depistează la debutul bolii, la 60-70% dintre pacienți apare la diverse etape ale evoluției maladiei și numai în 10-15% din cazuri lipsește. Afectarea pielii este polimorfă și servește drept marker al subtipului și variantei de evoluție a maladiei. Leziunile discoide (fig. 1) se localizează pe părțile corpului expuse la soare, față, brațe, gât, aso-



Fig. 1. Manifestări cutanate in LES

ciindu-se la lupusul eritematos sistemic sau poate reprezenta lupusul discoid ca entitate separată. Numai la 5% dintre pacienții cu lupus discoid se dezvoltă LES. Lupusul eritematos subacut cutanat se caracterizează prin formațiuni eritematoase inelare, infiltrate moderate cu elemente de atrofie și teleangiectazii, cu formarea ulterioară a cicatricelor cu hipo- sau hiperpigmentare. "Fluturile" este dermatită eritematoasă acută cu localizare pe aripile nasului și obraji care după contur amintesc fluturile. Alopecia este o manifestare a lupusului cu specificitate joasă, afectând preponderent regiunea temporală sau prezentându-se ca căderea părului în focar. Fotosensibilitatea se atestă în 30-60% din cazuri. Afectarea mucoaselor (25%) se caracterizează prin eritem și modificări discoide, atrofii și depigmentare pe buze (cheilită), peteșii și ulceratii ale mucoasei bucale. Manifestările cutanate relaționate cu vasculita constituie paniculita lupică - lupus profundus cu afectarea nodulară a pielii, cu infiltrare perivasculară de celule mononucleare, livedo reticular, fenomenul Raynaud (20-30%), microinfarcte, urticarie și edem angionevrotic.

Manifestări pulmonare. Patologia pulmonară poate fi acută sau insidioasă, prezentând o multitudine de complicații, diagnosticată în 65% din cazuri. Pleurezia cu dureri toracice sau în lipsa efuziei pleurale este cea mai frecventă manifestare a afectării pulmonare acute. Dispneea poate fi cauzată de efuzia pleurală sau pericardiacă, embolismul pulmonar, pneumonita lupică, leucoagregarea pulmonară complement-mediată, hipertensiunea pulmonară. La examinarea paraclinică, modificarea funcției pulmonare se depistează în 80% cazuri, iar la examenul clinic la circa jumătate dintre pacienți. Afectarea plămânilor în LES este o manifestare a vasculitei clasice, vasculita pulmonară rămânând o patologie rară. Lupuspneumonita se dezvoltă în perioada de acutizare a maladei și se caracterizează prin dispnee și tuse cu hemoptizii. Radiologic, se depistează accentuarea desenului pulmonar, ridicarea cupolei diafragmului condiționată de aderențele pseudodiafragmatice și de procesul pulmonar propriu-zis, capacitatea vitală a plămânilor fiind diminuată.

Afectarea aparatului cardiovascular. Cu toate că manifestările cardiace în lupusul eritematos sistemic au fost identificate și publicate la etapele timpurii ale descrierii maladei (E. Libman și B. Sacks, 1924), datele mai noi constată că cordul și plămânii afectează pacienții cu LES în proporție mare, de la 4 până la 75 la sută cazuri. Lupusul poate implica toate compartimentele cordului - pericardul, miocardul, endocardul, valvele și arterele coronariene. Pericardita este cea mai des întâlnită manifestare printre pacienții cu LES, miocardita fiind depistată mai rar (*tab. 1*). Datele recente evidențiază faptul că patologia cardiacă rămâne o

Tabelul 1

AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Autorii, anul	Pericardite, %	Miocardite, %	Valvulopatii, %	Afectare vasculară coronariană și cerebrală, %	Endocardită, %	HTA, %
R. Cervera et al., 1992 %	27	20	44		4	
Doherety NF, Siegel RJ, 1985	62	40	25	+	1.1-4.9	14-69
Cosh JA, Lever JV., 1988 cit.	24-45	8-40	20	+	+	43
Mazur M., 1997	15.1	14.5	3.9	2.5	2.5	23.2
Esdaille JM., 2001				24.9		
Bruce IN, 2005						33.0
Bessant R., et al., 2004				19.1		

cauză importantă de deces printre pacienții cu LES, fiind a treia cauză a morții după infecție și afectările renale. În lipsa altor factori de risc femeile cu lupus au risc înalt de a deceda tinere din cauza afectării cardiovasculare.

În LES sunt afectate cele trei tunici ale cordului. Pericardita reprezintă cea mai frecventă manifestare cardiacă; se poate întâlni forma exsudativă care rar dezvoltă tamponada cordului și forma constrictivă, care este mai puțin întâlnită. Situația este similară cu cea a artritei reumatoide: pericardul rar se afectează la debutul bolii, însă pe durata ei se instalează de la 24% până la 62%. În faza activă a inflamației ambele suprafețe ale pericardului sunt subțiri și edemate cu exsudat fibrinos în cantități mici, lichid în cantități mari nu este caracteristic. Histologic, se detectează arii cu necroze fibrinoide ce conțin corpi hematoxilini. Ulterior la resorbția lichidului se formează adeziuni fibroase ușoare între suprafețele pericardului. Lichidul pericardial este pal-galben, posibil cu striuri sangvine, conține mai mult de 20000 leucocite/mm³, preponderent fiind polimorfe, anticorpi antinucleari (ANA), complecși imuni circulanți (CIC), LE- celule și nivelul complimentului este redus. Durata pericarditei clinic determinată este de obicei scurtă, efuziunea reabsorbându-se, uneori poate persista subclinic mai multe săptămâni, cu recidive ulterioare. Simptomul de bază este o durere surdă, sesizată în regiunea substernală care depinde (relată) de respirație și poziție, fiind ușurată în poziție șezândă și la înclinație anterioară. Dacă se asociază pleurezia, simptomatologia ei este dominantă. Frotaja pericardiacă se auscultă în cazuri rare, depinde de acuratețea și frecvența examinărilor. Dispneea de obicei este declanșată de alți factori, așa ca pleurezia, anemia sau miocardita.

În LES miocardita se manifestă clinic numai în 8% cazuri prin tulburări de ritm și conductibilitate, insuficiență cardiacă acută sau cronică și rareori prin moarte subită. Diagnosticul pozitiv în 40% cazuri se bazează pe modificările electro- și ecocardiografice. Cele mai frecvente manifestări sunt: blocurile fasciculare, extrasistolia supraventriculară și ventriculară, mai rar fibrilația atrială. Este important de evaluat enzimele cardiace, inclusiv fracția MB a creatinfosfokinazei și troponinele, care sunt amplificate în afectarea miocardului.

Valvulopatiile se depistează mai frecvent la pacienți cu sindromul antifosfolipidic (SAFL) și hiperlipidemie. Endocardita Libman-Sacks este o trombendocardită noninfecțioasă cu vegetații pe valva mitrală, de asemenea poate fi afectată valva aortică, fără manifestări clinice, cu păstrarea funcției cordului. Conform datelor lui John Cosh, modificările endocardului au fost detectate la peste 50% dintre cordurile examinate la necropsii, dar leziunile valvulare în timpul vieții au fost recunoscute la mai puțin de ¼ pacienți cu lupus eritematos sistemic. Odată cu introducerea GCS în tratamentul LES s-a observat regresivitatea leziunilor valvulare Libman-Sacks. Totodată a crescut incidența hipertensiunii și aterosclerozei coronariene.

Coronarita precoce se dezvoltă pe fond de activitate înaltă, infarctul miocardic se poate întâlni și la pacienți tineri. Coronarita tardivă se dezvoltă atât la pacienți cu ateroscleroză precoce și tratament cu GCS, cât și ca manifestare a SAFL. Este constatată corelația dintre afectarea arterelor coronariene și hipertensiunea

arterială. Patologia cardiacă nu joacă rol primordial în prognostic și nu necesită tratament special suplimentar la cel de bază.

Disfuncția cronică endotelială are un rol vital în aterogeneză care poate fi precoce modificare demonstrată. Factorii de risc în ateroscleroza vaselor includ: hipertensiunea, obezitatea, diabetul zaharat, statut de fumător, hiperhomocistemia. Hipodinamia explică creșterea riscului cardiovascular al pacienților cu lupus eritematos sistemic.

Afectarea renală este cea mai frecventă patologie organică în lupus. La circa 50% pacienți cu LES se depistează modificări renale, cel mai frecvent simptom este proteinuria, rar în primii cinci ani de boală, asociată cu hematurie și cilindurie. Cea mai frecventă patologie este glomerulonefrita proliferativă (în focar sau difuză) și nefrita membranoasă care se manifestă prin sindromul nefrotic. Modificările morfologice în rinichi la pacienții cu lupus se întâlnesc mai frecvent decât manifestările clinice și de laborator. Morfologia nefritei lupice se caracterizează prin polimorfism concomitent cu modificările histologice, **caracteristice pentru LES**: se detectează necroza fibrinoidă a anselor capilare, cariopicnoza și cariorexul, corpusculi hematoxiliniți, trombi hialiniți. La cercetarea imunohistologică în glomeruli se depistează IgG, fracția C3 a complementului, fibrină, mai rar IgM și IgA. La microscopia electronică se atestă depuneri de complexe imune subendoteliale, subepiteliale și intramembranoase, aceste depozite fiind markeri ai nefritei lupice. Criteriile de laborator ale nefritei lupice sunt proteinuria >0.5 g/24 ore, eritrociturie, cilindri granulari și hialiniți 250 în 1 ml urină, majorarea nivelului de creatinină în serul sangvin, scăderea filtrației glomerulare. Criteriile imunologice și imunomorfologice sunt diminuarea nivelului CH 50 în asociere cu titre înalte antiADN nativ dublu catenar, diminuarea fracțiilor complementului C3 și C4, majorarea nivelului de complecși imuni circulanți, depozite de IgG și C3 pe membrana bazală a glomerulilor. Semnele morfologice ale activității nefritei sunt schimbarea anselor, necroza fibrinoidă, prezența corpusculilor hematoxiliniți, cariorexul, cariopicnoza, proliferarea celulară difuză și intracapilară, infiltrarea interstițială, arterite și arteriolite.

Afectarea sistemului nervos central. La baza afectării SNC este vasculita imunocomplexă, însă conform cercetărilor morfologice vasculita se depistează la 10-15% din cazuri. Un rol important în tulburările neurologice se atribuie depistării anticorpilor antineuronali, antigliali și antilimfocitari. Se presupune că anticorpii antineuronali, acționând asupra membranei neuronilor, provoacă tulburarea funcției SNC. Cefaleea și migrena sunt cele mai frecvente simptome neurologice în lupus. Anxietatea și depresia sunt des relatate. Modificările cognitive se instalează la pacienții cu lupus variabil (21-67%), așa ca encefalopatia și leziunile neurologice. Delirium reprezentând un spectru fluctuant de tulburare a conștiinței, caracteristic pentru lupus, poate fi cauzat de vasculite ale SNC, encefalopatii sau de manifestări precedente supranumite sindrom organic cerebral. Psihozele în cadrul lupusului eritematos sistemic se pot manifesta prin paranoia sau halucinații. Apoplexia relatată la lupus poate fi parțială sau generalizată și poate induce status epileptic. Ictusul sau atacul ischemic tranzitoriu se asociază cu sindro-

mul antifosfolipidic sau vasculite. Coreea, parkinsonismul și mielita transversală cu parapareze spastice sunt complicații severe rar întâlnite. În procesul lupic se pot dezvolta mielopatii, neuropatii optice sau alte modificări demielinizante. Se pot diagnostica mononeurite cu deficit periferic, polineuropatii mixte, neuropatii senzoriale sau meningite aseptice. Deoarece diagnosticul tulburărilor neurologice în LES este dificil, au fost propuse criteriile de diagnostic ale acestei patologii.

Criteriile mari:

1. **Neurologice:** convulsii, hemipareze, tulburări de conștiință, sindroame cerebrale.

2. **Psihice:** psihoze (depresie, pseudoschizofrenie), sindroame organice de afectare a creierului (pseudoepilepsie).

Criteriile mici:

1. **Neurologice:** parestezii, cefalee.

2. **Psihice:** depresie reactivă, indispoziție, modificări de conduită.

Diagnosticul pozitiv presupune un criteriu mare sau unul mic asociat cu schimbări patologice la electroencefalogramă, scintigramă, în lichidul cefalorahidian sau la angiografia cerebrală. Datele tomografiei computerizate ale creierului depistează zone mici de infarcte și hemoragii ce stau la baza dezvoltării atrofiei cerebrale care se poate instala cel puțin peste 5 ani de la debutul LES. Neuropatia periferică lupică se dezvoltă la majoritatea pacienților. Ea este determinată de vasculita leucocitoclastică care răspunde la tratamentul cu glucocorticosteroizi.

Afectarea tractului digestiv. Simptomele gastrointestinale secundare lupusului și efectelor adverse ale medicamentelor sunt frecvent semnalate la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Modificările clinice se depistează la circa 20% pacienți, manifestându-se prin:

✓ afectarea esofagului sub formă de disfagie, diminuarea peristaltismului, dilatarea esofagului, ce se întâlnesc în circa 5% din cazuri,

✓ ulcere ale duodenului și stomacului provocate atât de maladia de bază, cât și de efectele adverse ale tratamentului,

✓ durerea abdominală este expresivă prin activitatea lupică, incluzând peritonita, pancreatita, vasculita mezenterială și infarctul intestinal,

✓ greața și dispepsia sunt simptome frecvente în lupusul activ.

Modificări hematologice. **Anemia** hipocromă normocitară se întâlnește la 50% dintre pacienți, iar gravitatea ei corelează cu activitatea LES. **Anemia hemolitică** cu testul Coombs pozitiv se întâlnește rar. **Leucopenia** este determinată de reducerea granulocitelor și limfocitelor. **Limfopenia** se asociază cu activitate înaltă și anticorpi antilimfocitari, dar poate fi și complicație a tratamentului. **Trombocitopenia** se întâlnește la 20-25% cazuri, fiind condiționată atât de producerea anticorpilor antitrombocitari, cât și a anticorpilor antifosfolipidici. La pacienții cu sindromul antifosfolipidic se dezvoltă trombocitopenia și anemia hemolitică (sindromul Ewans).

La pacienți cu LES se mai depistează limfadenopatia (50%), splenomegalia (90%), sindromul Sjogren (25%).

Evoluția lupusului eritematos sistemic este variabilă, la 70% pacienți fiind progresivă, prognosticul este rezervat la afectarea SNC, rinichilor și la instalarea vasculitei și sechelelor lor.

Investigații paraclinice. Diagnosticul lupusului eritematos sistemic se bazează pe datele manifestărilor clinice și variabilele de laborator. Utilizarea criteriilor de diagnostic conform Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology – ACR) facilitează stabilirea diagnosticului.

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC AL LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC

(Tan EM et al., 1982) revizuite de Hochberg MC, 1997, (ACR, 1997).

1. Rash malar: eritem facial fix, plat sau în relief pe suprafețe malare cu tendință de limitare la șanțul nazolabial. Eritem discoïdal: plăci eritematoase, cu cruste și cheratoză, aderențe, cu închiderea foliculilor, uneori atrofie cicatricială pe leziunile vechi.
2. Fotosensibilitatea: rash cutanat în urma expunerii la soare, confirmat de pacient sau medic.
3. Afectarea mucoaselor: ulceratii orale sau nazofaringiene, de obicei nedureroase, stabilite de medic.
4. Artrită: artrite periferice necrozive, caracterizate prin durere, tumefacție și exsudat.
5. Serozită: a) pleurită, istoric de durere pleurală sau frecătură pleurală sau revărsat pleural, b) pericardită, afirmată pe ECG sau de frecătura pericardică sau prin identificarea lichidului pericardic.
6. Afectare renală: a) proteinurie persistentă $>0,5$ g /24 ore, b) cilindri celulari, putând fi hematici, granuloși, tubulari sau micști.
7. Afectare neurologică: a) convulsii în absența unor medicamente responsabile sau a dezordinilor metabolice ca uremia, acidocetoza, sau perturbări electrolitice, b) psihoză în absența unor medicamente responsabile sau a dezordinilor metabolice ca uremia, acidocetoza, sau dezechilibre electrolitice.
8. Anomalii hematologice: a) anemie hemolitică cu reticulocitoză, b) leucopenie $< 4000/\text{mm}^3$ la două sau mai multe determinări, c) limfopenie $< 1500/\text{mm}^3$ la două sau mai multe determinări, d) trombocitopenie $< 100000/\text{mm}^3$ în absența altor cauze.
9. Anomalii imunologice: a) titru anormal de anticorpi anti-ADN dublu catenar, b) Anticorpi anticardiolipinici pozitivi, c) anticorpi antinucleari anti-Sm sau testul la lues pozitiv (de cel puțin 6 luni).
10. Anticorpi antinucleari (ANA): titru anormal de anticorpi antinucleari determinați prin imunofluorescență sau orice altă tehnică echivalentă în absența medicamentelor cunoscute ce induce lupus.

Diagnosticul de LES se stabilește în prezența a patru sau mai multe din 11 criterii, prezente simultan sau succesiv. Activitatea lupusului eritematos sistemic se stabilește în baza indicilor de activitate a bolii (tab. 2)

Tabelul 2

INDICII DE ACTIVITATE A BOLII SLEDAI-2K

Manifestări	Determinarea	Puncte
Acces pseudoepileptic	A se exclude factorii metabolici, infecțioși și medicamentoși	8
Psihoze	Dereglaarea capacității de a efectua acțiuni în regim normal, a înțelege realitatea, halucinații, scăderea capacităților de asociere, gândire stranic, comportament dezorganizat, excluzând uremia.	8
Schimbări organice ale creierului	Schimbarea logicii și orientării în spațiu, memoriei și capacității intelectuale incluzând incapacitatea de a se concentra, vorbă fără legătură, insomnie sau somnolență de zi, creșterea activității psihomotorii	8
Schimbări oculare	Exsudat seros sau hemoragie, nevrita n. optic excluzând hipertensiunea arterială	8
Afectarea nervilor cranieni	Neuropatia nervilor cranieni primar depistată	8
Cefalee	Pronunțată, persistentă, poate fi migrenoasă, ce nu răspunde la analgezice opioide	8
Dereglaarea circulației cerebrale	Primar depistată, excluzând urmările aterosclerozei	8
Vasculite	Ulcere, gangrenă, noduli dureroși falangieni, infarcte periunghiale	8
Artrite	> de 2 articulații cu semne de inflamație, tumefiere	4
Miozite	Dureri musculare proximale, slăbiciune asociată cu creșterea creatinfosfokinazei sau date ale electromiografiei/biopsiei.	4
Cilindrurie	Cilindri granuloși sau eritrocitari	4
Hematurie	> 5 eritrocite c/v excluzând infecțiile și alte cauze	4
Proteinurie	> 0.5 c/v	4
Piurie	> 5 leucocite în c/v cu excluderea infecțiilor	4
Erupții cutanate	Erupții cu caracter inflamator	2
Alopecie	Areolară sau difuză	2
Ulcere ale mucoaselor	Ulcere ale mucoaselor și nasului	2
Pleurezie	Durere pleurală în cutia toracică, îngroșarea pleurei	2
Pericardită	Depistată auscultativ, ECG, EcoCG	2
Scăderea complementului seric	Scăderea C3 sau C4 de la limitele normei	2
Anti-ADN pozitivi		2
Febră	> 38 C excluderea infecțiilor	1
Trombocitopenie	< 100.000 x10 /l excluderea medicamentelor	1
Leucopenie	< 3000 leucocite x10 /l excluderea medicamentelor	1

Notă: Se calculează punctajul total

Activitatea bolii va fi apreciată după indicele SLEDAI – 2k (SLE Disease Activity Index) – indice cantitativ ce include 24 parametri, reflectă starea a 9 sisteme și organe și este evaluat în puncte, suma se calculează matematic. Scorul maxim – 105 puncte.

La majoritatea pacienților se depistează anticorpi antinucleari (ANA), numai la 5% dintre pacienți ANA sunt negativi. Anticorpul anti-ADN nativ și dublu catenar se detectează la 50% dintre pacienți (E. Tan, 1988), antihistonele la 70%, anti-Sm 30-40%, anti-Ro (SSA) la 30-40%. Factorul antinuclear are specificitate joasă, importanța lui diagnostică este depistarea în titre înalte de 1:100 și prezența fluorescenței omogene periferice. Celulele lupice (LE) se detectează în 70-80% cazuri. La majoritatea pacienților se depistează crioglobuline, complecși imuni circulanți, factorul reumatoid în titre joase, anticorpi antitrombocitari, hipergamaglobulinemie, majorarea nivelului IgG, IgM și diminuarea nivelului complementului CH50 și fracțiilor lui C3 și C4. Anticoagulantul lupic se depistează la 25% dintre pacienți cu LES (J. Klippel, 1987).

Rezultatele cercetărilor recente explică tulburarea sistemului de coagulare prin prezența anticoagulanților lupici la pacienții cu LES. Anticorpul reține eliberarea prostaciclinoi din endoteliul membranelor celulare. Încetinirea eliminării prostaciclinoi ca inhibitor de bază al agregării trombocitelor presupune formarea trombilor, ce rezultă cu instalarea trombozelor, ce conduce la moartea intrauterină a fătului, sarcină stagnată și avorturi spontane. Prezența anticorpilor anticardiolipinici, izotipul IgG se asociază cu trombocitopenia, trombozele arteriale și venoase, vasculopatii, inclusiv ictus cerebral, hipertensiune pulmonară și avorturile spontane recidivante. Acești anticorpi determină reacția fals pozitivă Wasserman. Simptomele în cadrul lupusului eritematos sistemic au fost supranumite sindromul antifosfolipidic secundar (G. Huges, 1986). Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este majorată în lupus și se datorează activității lupice, majorării nivelului imunoglobulinelor și lipidelor.

Testele utilizate în diagnosticul lupusului eritematos sistemic

ANA – Test screening, sensibilitatea 95%, nu confirmă diagnosticul în lipsa manifestărilor clinice;

Anti-ADN dublu catenar – specificitate înaltă, sensibilitate 70%, nivelul lui respectă activitatea bolii;

Anti-Sm – anticorp specific, sensibilitatea 30-40%;

Anti-SSA (Ro) sau Anti-SSB (La) – prezent la 55% pacienți cu lupus eritematos sistemic și alte maladii ale țesutului conjunctiv, așa ca Sindromul Sjogren și lupusul neonatal Anti-ribosomalP- nu este comun lupusului, dar corelează cu vasculita cerebrală;

Anti-RNP – inclus cu Anti-Sm, Anti-SSA și Anti-SSB în ENA – prezenți în maladia mixtă a țesutului conjunctiv asociat cu lupus, sclerodermie și miozite;

Anticardiolipina – IgG/M prin metoda ELISA concomitent cu anticorpul antifosfolipidic pentru diagnosticul SAFL;

Anticoagulantul lupic;

Testul Coombs – pozitiv în anemie, denotă anticorpii anti-RBCs;

Antihistone – caracteristice pentru lupusul indus medicamentos.

Alte teste de laborator includ:

Markerii inflamatori – viteza de sedimentare a hematiilor, Proteina C-reactivă;

Nivelul complementului: C3 și C4 sunt diminuate din cauza utilizării în complexe imune, ca inductori ai inflamației. Adicional unele persoane au deficit de complement congenital ce predispune la lupus;

Celulele sangvine – calculul lor constituie screening pentru leucopenie, limfopenie, anemie și trombocitopenie;

Analiza urinei, inclusiv pentru evaluarea proteinuriei (>0.5g/l), hematuriei, cilindriuriei sau piuriei;

Creatinina - monitorizează activitatea nefritei lupice;

Testele funcționale ale ficatului – evaluarea răspunsului la terapia cu Azatioprină sau la remediile antiinflamatorii nesteroidiene;

Creatinkinaza – se evaluează în prezența miozitei sau în sindromul overlap.

Cercetările imagistice. Radiografia articulară evidențiază modificări minime și lipsa eroziunilor, prezența artropatiei Jaccoud cu deformări sau subluxații, osteopenia și tumefierea țesuturilor periarticulare moi. **Radiografia cutiei toracice și tomografia computerizată** depistează patologia pulmonară interstițială, pneumonitele, emboliile pulmonare și hemoragia alveolară. **RMN și angiografia** evaluează afectarea lupică a SNC, vasculite, ictusul și alte modificări nespecifice. Ecocardiografia depistează efuziunea pericardiacă, hipertensiunea pulmonară, valvulopatiile și tromboendocardita Libman-Sacks.

Proceduri. Puncția lombară exclude infecția sau simptomele neurologice.

Biopsia renală – identifică tipul glomerulonefritei, tratamentul și prognosticul.

Biopsia pielii concretizează diagnosticul.

Diagnosticul necesită diferențiere cu următoarele maladii: sindromul antifosfolipidic, fibromialgia, hepatita virală C, maladia mixtă a țesutului conjunctiv, periarterita nodoasă, febra reumatismală, artrita reumatoidă, sclerodermia sistemică, purpura trombocitopenică, maladia nediferențiată a țesutului conjunctiv.

Subtipurile clinico-imunologice ale lupusului eritematos sistemic

- LES declanșat la pacienți în vârstă. La acest subtip predomină sindromul cutanat, articular și pulmonar (pneumonită, fibroză pulmonară), sindromul Sjogren, neuropatia periferică, anticorpi anti-ADN și hipocomplementemia.
- Lupusul subacut se caracterizează prin prezența dermatitei fotosensibile accentuate, mai frecventă la bărbați decât la femei, raportul fiind de 4:1. Se manifestă prin fotosensibilitate, poliartrite, serozite, afectarea SNC, fenomenul Raynaud, citopenie, factorul antinuclear, anti-ADN și factorul reumatoid.
- Subtipul LES negativ la factorul antinuclear (FAN).

- Lupusul neonatal descris la copii cu mame sănătoase sau cu LES și sindromul Sjogren. Dintre manifestările clinice apar erupții eritematoase, afectarea cordului, limfadenopatie, modificări hematologice, anticorpii anti-Ro.
- Lupusul eritematos sistemic asociat cu sindromul antifosfolipidic

Indexul lezării SLICC/ACR Damage Index (Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ACR – SLICC/ACR), elaborat de Organizația Internațională de Colaborare între Clinici care studiază lupusul eritematos sistemic, se calculează la fiecare examinare în paralel cu SLEDAI-2k.

Suma afectării organice și sistemelor include starea a 12 organe: ochi, rinichi, plămâni, sistemul nervos, cardiovascular, gastrointestinal, locomotor, muscular, vase periferice, piele, organe genitale și endocrine. Aprecierea se face pe sisteme aparte de la 1-7 puncte, în funcție de numărul parametrilor. Scorul maxim poate fi de 47 puncte.

Osteoporoza este o complicație a inflamației autoimune în LES. Problema riscului de fracturi ale oaselor scheletului și osteoporozei în lupusul eritematos sistemic nu este suficient studiată (F. Sels et al., 1996). Răspândirea veridică a osteoporozei și riscul fracturilor osoase ale scheletului la pacienții cu LES nu este evaluată. Un rol important în dezvoltarea osteoporozei în LES poate avea insuficiența ovariană, indusă de citostatice, îndeosebi de ciclofosamid, frecvența cărora, conform diferitor autori, variază de la 12 până la 83% (E. M. Dermott și R. Powell, 1996). Glucocorticosteroizii cauzează osteoporoza datorită efectelor pro-apoptice directe. Terapia pe lungă durată cu glucocorticosteroizi induce osteoporoza a cărei severitate depinde de doza și de durata tratamentului, scade densitatea minerală a țesutului osos prin inhibarea activității osteoblaștilor. La nivelul osteoblastului există receptori pentru estrogeni și androgeni, prin activarea lor crește proliferarea osteoblastului și scade răspunsul lui la terapia hormonală de substituție. În lipsa estrogenilor interleuchina-6 poate stimula resorbția osoasă de către osteoclaste, deoarece estrogenii au capacitatea de a regla producția de enzime lizozomale osteoclastice. În patogenia osteoporozei steroide, concomitent cu inhibiția directă a remodelării osoase de către glucocorticosteroizi, un rol important îl joacă atât diminuarea absorbției calciului în intestin, cât și stoparea transformării lui în calcitriol. De asemenea, glucocorticosteroizii modifică expresia receptorilor specifici ai vitaminei D prin asocierea cu calcitriol.

SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC (SAFL)

SAFL este o patologie caracterizată prin tromboze arteriale și venoase în asociere cu modificările de laborator tipice. Ele includ nivel crescut de anticorpi anticardiolipinici sau anticoagulantul lupic. Au fost propuși mai mulți termeni pentru această patologie, dar sindromul antifosfolipidic este cel mai preferat. SAFL se poate instala în asociere cu alte boli reumatice sau autoimune, așa ca lupusul eritematos sistemic și se definește ca SAFL secundar.

În 1983 G.R.V. Hughes a propus un nou sindrom clinic și de laborator care a obținut denumirea SAFL, ce include: tromboze venoase și arteriale recidivante, avorturi spontane, trombocitopenie și hiperproducția anticorpilor antifosfolipidici (anticardiolipin și anticoagulantul lupic).

La o parte de pacienți SAFL decurge grav cu dezvoltarea trombozelor în multiple organe – această variantă a obținut denumirea de SAFL „catastrofic”, ceea ce a atras atenția cercetătorilor din diverse domenii - neurologie, obstetrică și ginecologie, hematologie, cardiologie.

În 1999 au fost elaborate criteriile de clasificare ale SAFL. Morfologic, afectarea vaselor în SAFL se prezintă ca o vasculopatie caracterizată prin tromboză ce conduce la ocluzie, considerându-se cea mai frecventă trombofilie dobândită și cauză de avort spontan. Trombozele în prezența nivelului crescut de antifosfolipide se instalează în circa 1/3 cazuri având tendința de a recidiva în lipsa administrării anticoagulanților.

Studiul SAFL este legat de elaborarea metodelor sensibile standardizate de apreciere a CL și descifrarea structurii antigenilor determinanți (epitopilor) cu care reacționează acești anticorpi.

Tabelul 3

MANIFESTĂRILE PRECOCE ALE SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC
n = 1000

Manifestările clinice	Frecvența în (%)
Tromboza venelor profunde	317 (31.7)
Trombocitopenia (< 100 000)	219 (21.9)
Livido reticular	204 (20.4)
Ictus	131 (13.1)
Tromboflebita venelor subcutanate	91(9.1)
Tromboembolia arterelor pulmonare	90 (9.0)
Avorturi spontane	83 (8.3)
Ischemie tranzitorie	70 (7.0)
Anemie hemolitică	66 (6.6)
Ulcere cutanate	39 (3.9)
Epi-sindrom	34 (3.4)
Afectarea vasculară pseudovasculitică	26 (2.6)
Infarct de miocard	28 (2.8)
Pierderea vederii	28 (2.8)
Gangrena degetelor la mâini și picioare	19 (1.9)

Cauzele sindromului antifosfolipidic, dar și mecanismul sintezei în exces a anticorpilor antifosfolipidici nu sunt clare până la sfârșit. Sunt date ce confirmă că infecțiile virale și bacteriene pot fi atribuite ca factori etiologici, patologici și autoimuni, de aceea nu se poate exclude rolul lor în SAFL. S-a dovedit că în diverse infecții se depistează nivel crescut de anticorpi antifosfolipidici:

1. Virale: hepatita virală C, infecția determinată de virusul Epstein Barr, HIV, citomegalovirus, parvovirus B19, adenovirus, virus Herpes Zoster, rujeolă, rubeolă,
2. Bacteriene: lepra, tuberculoza, salmonelle, stafilococi, streptococi, febra Q,
3. Infecții provocate de spirochete (sifilis, leptospiroză, boala Lyme),
4. Infecții parazitare: leishmanioza, toxoplasmoza.

O particularitate a complicațiilor trombotice se explică prin proprietățile imunochimice ale anticorpilor antifosfolipidici la pacienții cu SALF în patologiile infecțioase.

La etapa modernă s-au obținut rezultate convingătoare că la baza interrelației dintre infecție și sinteza anticorpilor stă "denaturarea moleculară" a epitopilor antigenilor agenților infecțioși și β 2-glicoproteidei -1. La pacienții cu (ACL) FRA s-a descoperit nivel crescut de anticorpi ACL, Ig M care au corelat cu valvulita constatată de ecocardiografie (E. Nasonov, 2004)

Sinteza anticorpilor antifosfolipidici, similar cu alți anticorpi, are indispensabil bază genetică (Sebastiani G.D. et al. În HLA clas II alleles and genetic predisposition to the aPL Syndrome).

Cazurile cu modificări nesemnificative în proteinele sistemului de coagulare pot conduce la predispoziție de majorare a riscului trombozelor. Fiziopatologia SAFL – modificarea reglării homeostatice a coagulării sângelui este ipotetică: una din ipoteze presupune defectul în apoptoza celulară, care expune fosfolipidele de pe membrană la legare cu proteinele. Complexul fosfolipid /proteină este deschis pentru autoanticorpi.

Alte mecanisme pentru hipercoagulare sunt:

- activarea trombocitelor care sporesc adeziunea endotelială;
- activarea endoteliului vascular care facilitează legarea trombocitelor și monocitelor;
- producerea anticorpilor de coagulare, inclusiv protrombina, proteina C și S reactive;
- reacția anticorpilor la oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă ce predispoazează aceste persoane la ateroscleroză;
- activitatea complementului ce contribuie la avorturi spontane;
- evenimente de hipercoagulare și tromboze recurente ce pot afecta extremitățile;
- tromboze ale venelor profunde.

Afectarea SNC (accidente cerebrovasculare, tromboze în sinus);

- hematologice (trombocitopenia, anemia hemolitică);
- obstetrice (avort spontan și eclampsia);
- pulmonare (embolismul pulmonar și HTP);
- dermatologice (livido reticular, purpura, infarcte și ulceratii);
- cardiace (trombendocardite Libman Saks, infarct miocardic);
- oculare – tromboza retinei;
- musculo-scheletice – necroza avasculară.

Frecvența SAFL este puțin cunoscută în LES și se estimează de la 24% la 50%, în populația sănătoasă 1-5%, cu tendință de creștere la pacienții în etate.

Gender: În SAFL predomină femeile.

SAFL se instalează la o vârstă tânără și medie a adultului, dar sunt înregistrate cazuri la copii și persoane în etate.

MANIFESTĂRILE CLINICE

La baza patologiei vasculare a SAFL stă vasculita trombotică neinflamatorie, cu localizare în vase de divers calibru, de la capilare până la aortă. În legătură cu cele relatate spectrul manifestărilor clinice este foarte divers. Tabloul clinic al SAFL se manifestă prin tromboze venoase, ictus, patologie obstetricală cu avorturi spontane, trombocitopenii, coagulopatii și vasculopatii acute, recidivante, sindromul hemoliticuremic (denumit SAFL „catastrofic”). Cu toate că SAFL a fost studiat detaliat în mai multe clinici, numărul mic de pacienți de la fiecare cercetător nu permite a trage concluzii despre răspândirea lui, precum și despre interrelația manifestărilor clinice cu sexul, vârsta și bolile concomitente, așa ca LES.

Un interes deosebit în legătură cu cele expuse reprezintă materialele Euro-Fosfolipid proiect – cercetare internațională multicentrică în care au fost incluși 1000 pacienți cu SAFL veridic din 20 de clinici. Scopul ei a fost stabilirea prevalenței și caracteristicilor moderne ale manifestărilor clinice și imunologice și demonstrarea posibilității de identificare a valorii subgrupurilor omogene și semnificației clinice (R. Cervera, 2008).

MANIFESTĂRILE CLINICE DE BAZĂ ALE SAFL:

tromboza venelor profunde ale membrilor inferioare, avorturile spontane la termene precoce ale sarcinii, trombocitopenii. În mai mult de 20% cazuri se atestă: livido reticular, migrenă, ictus. Tromboemboliile AP, ischemia tranzitorie, avorturile, indurația, disfuncția valvelor aortice, anemia hemolitică au o frecvență de 10% cazuri. Într-o frecvență mai mare de 1% se atestă preeclampsia, ulcerele gambiene, amaurosis fugas, infarctul miocardic, trombozele arteriale ale membrilor inferioare și superioare, afecțiunile pseudovasculare, gangrena degetelor la picioare și mâini, cardiomiopatia, angorul pectoral, vegetațiile pe valve, demența, necroza vasculară a osului, HTP, encefalopatia acută, sindromul Baddi Kiari, tromboza arterelor retiniale, infarctele splinei, neuropatia nervului optic, tromboza venelor cerebrale (*fig. 2*).

Tromboza venoasă, mai cu seamă a venelor profunde, este o manifestare frecventă în sindromul antifosfolipidic, inclusiv la debutul bolii.

În populație nivelul crescut de anticorpi aFL se depistează la 10% pacienți cu tromboze venoase. În SAFL frecvența trombozelor venoase se depistează de la 29 – 55% și la jumătate din pacienți se dezvoltă tromboembolia arterelor pulmonare. Se instalează tromboze ale venelor portale, hepatice și suprarenale.

Trombozele arteriale: se depistează mai rar ca cele venoase și se manifestă prin ischemie sau infarcte cerebrale, ale arterelor cerebrale și coronariene cu tulburarea vascularizării periferice.

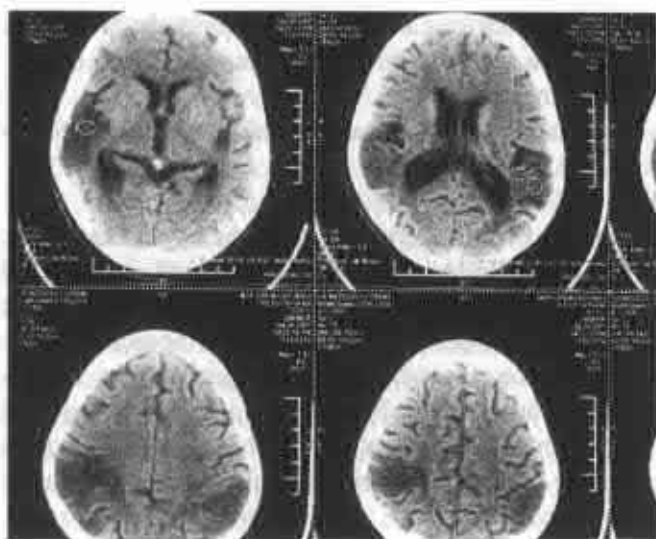


Fig. 2. Infarct cerebral in LES

lași lucru se întâmplă și cu cele venoase.

Prezența nivelului crescut de anticorpi antifosfolipidici în ser induce un spectru larg de patologie a sistemului nervos central și periferic. Afectarea sistemului nervos se include în cele mai grave manifestări ale sindromului antifosfolipidic cu prognostic rezervat. Manifestările neurologice sunt: puseu ischemic tranzitoriu, ictus ischemic, encefalopatie, tromboza venelor creierului, episindrom, migrenă, coreea, scleroză multiplă, mielită transversală, sindromul Guiene-Barre, amnezie tranzitorie, depresiune, psihoze, demență ș.a. Cauza de bază a afectării SNC este tromboza arterelor cerebrale, care conduce la ischemia creierului, dar sunt și alte cauze ce provoacă manifestări neurologice (coreea) la care mecanismul de instalare este la etapa de cercetare. Ictusul – episoadele de ischemie cerebrală, de regulă în focar, pot fi tranzitorii, dar la recidive se dezvoltă demență multifocală. Clinic, de regulă, se manifestă prin pierderea vederii, parestezii, tranzitorii, astenie musculară, modificări cognitive, vertijuri care pot preceda ictusul. La cercetările prin RMN se găsesc defecte corticale nespecifice care dificil pot fi diferențiate de cele din scleroza multiplă și necesită diagnostic diferențial între tromboza vaselor mici și demielinizare. Corelarea dintre nivelul crescut de antifosfolipide și sindromul epileptic este descrisă de Herranz M, et al. În cercetările lui J. Peltola et al., 2000 s-a demonstrat că frecvența nivelului crescut de anticardiolipină Ig G este înaltă (33%) la pacienții cu epilepsie stabilită primar, la cei cu sindrom convulsiv (60%) versus grupul de control – 7%. Cefăleea se consideră cea mai frecventă manifestare clinică a sindromului antifosfolipidic, caracterizată prin dureri de la pseudomigrenă, mi-

Cele mai frecvente tromboze (50%) sunt cerebrale, urmate de coronariene, mai rar se instalează tromboza arterelor de calibru mare - a aortei ascendente sau abdominale.

Tromboze recidivante:

O caracteristică deosebită a SAFL este riscul înalt de recidive ale trombozelor arteriale și venoase. Trombozele recidivante se instalează în artere, dacă prima tromboză a fost arterială. Ace-

grenă, până la cefalee cronică, permanentă accentuată, dar corelare cu nivelul anticorpilor antifosfolipidici nu s-a descoperit. Disfuncția cognitivă variază de la deficitul cognitiv până la demență. Cel mai frecvent pacienții prezintă acuze la tulburări de memorie, dificultate de concentrare în corelare cu anticorpii antifosfolipidici (Hanly J, 1999, Menon S, 1999), din 45 pacienți cu LES nivel crescut de aCL IgG de durată (2-3 ani) s-au asociat cu tulburări ale funcției cognitive și lipsa corelării cu anti-ADN.

Din cele expuse rezultă că tulburarea funcției cognitive se instalează la pacienții cu LES și nu corelează cu activitatea lupică. Demența multiinfarctică se dezvoltă în urma afectării cronice multifocale a creierului. Boala se manifestă prin diminuarea funcției cognitive și efectuării lucrului obișnuit, tulburarea capacității de a se concentra, slăbirea memoriei. Morfologic, în vasele creierului se depistează ocluzia endoteliului arteriolar și nu se explică prin procese inflamatorii, dar prin tromboze ale vaselor mici. Psihozele și depresia nu corelează cu nivelul anticorpilor antifosfolipidici.

TRATAMENTUL LES

Elaborarea metodelor de tratament este dificilă datorită variabilității evoluției maladiei și prezenței formelor progresive. Tratamentul cu dietă nu a dat rezultatele scontate. Este necesar de evitat stresul fizic și psihic care poate induce exacerbarea bolii. Fotoprotecția se face prin limitarea expunerii la soare și utilizarea cremelor fotoprotective.

Ținând cont de faptul că medicamentele utilizate în LES au reacții adverse, tratamentul pacienților se indică după examinarea clinico-imunologică minuțioasă în condiții de staționar și stabilirea diagnosticului veridic. Preparatele de linia întâi în tratamentul LES rămân glucocorticosteroizii (GCS).

Glucocorticosteroizii sunt preparate de importanță primordială în LES. Este argumentată utilizarea îndelungată a terapiei corticosteroide care permite menținerea sau prelungirea vieții pacienților, îmbunătățind "calitatea vieții" și prognosticul ei. Administrarea terapiei inițiale adecvate și ulterior utilizarea dozelor de întreținere minime eficiente pe parcursul anilor, permite menținerea remisiunilor îndelungate. Rezultatele la distanță confirmă eficacitatea administrării precoce și îndelungate a GCS în LES.

Criteriile eficacității GCS în LES sunt:

1. Diminuarea activității procesului lupic;
2. Stabilizarea procesului pe fondul dozelor de întreținere;
3. Durata vieții după începutul tratamentului;
4. Menținerea capacității de muncă.

În ultimii ani se acordă o atenție deosebită diversificării utilizării glucocorticosteroizilor. În patologia organică gravă, doza de GCS trebuie să constituie 0,5 - 1 mg/kg, cu diminuare până la doza de întreținere (5-10 mg).

Tabelul 4

**SCHEMA DIMINUĂRII DOZEI DE PREDNISOLON
DUPĂ REMISIUNEA CLINICĂ ȘI DE LABORATOR**

Doza inițială a prednisolonului (mg)	Dozele de prednisolon în diferite perioade de la începutul maladiei (în săptămâni)							
	1	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
75	70	60	60	50	-	-	-	-
50	47,5	45	45	42,5	42,5	-	-	-
40	37,5	37,5	35	35	32,5	32,5	30	30
30	27,5	27,5	25	25	22,5	22,5	20	20

Tabelul 5

RĂSPUNSUL LA GCS ÎN CONFORMITATE CU GRAVITATEA LES

Eficacitatea GCS	Ineficacitatea GCS
Dermatitisă (local) Poliartrită Serozită Vasculite Modificări hematologice Glomerulonefrite Mielopatii	Tromboze Insuficiență renală Hipertensiune arterială Psihoze steroid induse Infecții

În ultimii ani se utilizează administrarea intravenoasă a metilprednisolonului (pulsterapie) în doze mari (500-1000 mg/24 ore), timp de 3-5 zile. Argumentare fiziopatologică a administrării pulsterapiei (15-20 mg/kg corp) este influența activă a corticosteroizilor asupra sistemului de imunitate și inflamației. Eficacitatea dozelor mari de metilprednisolon este justificată prin imunosupresie în primele zile. La administrarea intravenoasă a preparatului diminuează nivelul IgG datorită accentuării catabolismului și diminuării sintezei lui, ce frânează formarea complexelor imuni circulanți schimbându-se masa lor prin intermediul implicării în sinteza anticorpilor anti-ADN, ceea ce conduce la redistribuirea fixării CIC și ieșirii lor din subendoteliul membranei bazale, este posibilă blocarea limfotoxicinelor.

Indicațiile pentru pulsterapie în debutul maladiei sunt: vârsta tânără, lupus, nefrita fulminantă, progresivă, activitatea imunologică înaltă și afectarea sistemului nervos. În ultimii ani cea mai utilizată metodă a devenit pulsterapia intravenoasă combinată (1000 mg metilprednisolon și 1000 mg ciclofosfan în prima zi). O altă metodă de pulsterapie este administrarea per os a 300 mg prednisolon în zilele 1, 2; 10, 11; 20, 21 sau 1, 10, 20 lunar. Administrarea prednisolonului se efectuează în orele de dimineață, cu diminuarea ulterioară a dozei cu 5 mg la un interval de 14-21 zile.

Efectele adverse ale GCS: supresia sistemului hipotalamic-pituitar-adrenergic, dezvoltarea sindromului Cushing iatrogen, osteoporoza, atingeri musculo-scheletice, complicații gastrointestinale, creșterea receptivității la infecții.

Profilaxia complicațiilor gastrointestinale se realizează prin administrarea antiacidelor – Almagel, Simalgel, Fosfalugel, Maalox etc.

Administrarea citostaticelor. Indicații de includere în tratamentul complex: nefrită acută, vasculitele, formele rezistente la GCS, necesitatea micșorării dozei de GCS, activitatea generală înaltă, evoluția progresivă fulminantă.

Se utilizează ciclofosfamidă (ciclofosfanul) în pulsterapie 1000 mg intravenos cu administrarea ulterioară intravenoasă câte 200 mg până la doza sumară de 5000 mg de ciclofosfan.

Azatioprina – 2-2.5 mg/kg/zi, metotrexat – 7.5-10 mg/săpt. per os, CellCept – 250 mg/zi.

Remediile nesteroidiene antiinflamatorii se utilizează în febră, sindromul articular și serozite.

Antimalaricele se utilizează cu eficacitate antiinflamatorie și imunosupresivă în fotosensibilitate și afectarea pielii.

Alte remedii: anticoagulante, antiagregante, diuretice, preparate de Ca și K.

Metode extracorporale: plasmafereza, hemosorbția.

Preparate biologice – anti-CD20 (Rituximab), factorul necrozei tumorale alfa (Embril)

Plasmafereza și hemosorbția sunt indicate în terapia complexă a cazurilor evoluției torpide și rezistente la terapia clasică. Drept metode perspective sunt propuse cele biologice, administrarea anticorpilor mononucleari antiidiotipici, administrarea intravenoasă a imunoglobulinei și a anti-T-helperilor.

Tratamentul LES asociat cu SAFL secundar

1. Prednisolon în doze corespunzătoare gradului de activitate LES.
2. Aspirină 75–100 mg/zi
3. Heparină 20000 Un/zi sau clexan 0.4 ml, fraxiparină 0.3 ml, sau fragmină 2500 Un/zi subcutan, ulterior warfarină.

Complicațiile: sindromul Cushing, tireoidita autoimună, diabetul zaharat, gastropatii, infecții secundare, sindromul fatigabilității cronice, fibromialgia.

Reabilitarea pacienților prevede organizarea tratamentului pe etape, în staționar și în policlinică, evidențiindu-se câteva aspecte: medical, socio-economic, profesional și psihologic (fig. 3).

În concluzie, menționăm că problema lupusului eritematos sistemic nu se poate considera rezolvată. Metodele moderne de diagnostic și tratament permit modificarea prognosticului majorității pacienților sub influența diverselor programe noi de tratament.

TRATAMENTUL FORMELOR SPECIFICE DE LES

Tromboze ale vaselor	aspirină, anticoagulate
Avorturi, moartea intrauterină a fătului	aspirină
Citopenie	GCS intravenos
Glomerulonefrită	GCS, citostatice
Vasculite	GCS, citostatice
Trombocitopenie	Gamaglobulină
Infarcte (secundare pe fond de vasculită)	GCS, citostatice, prostaciclina

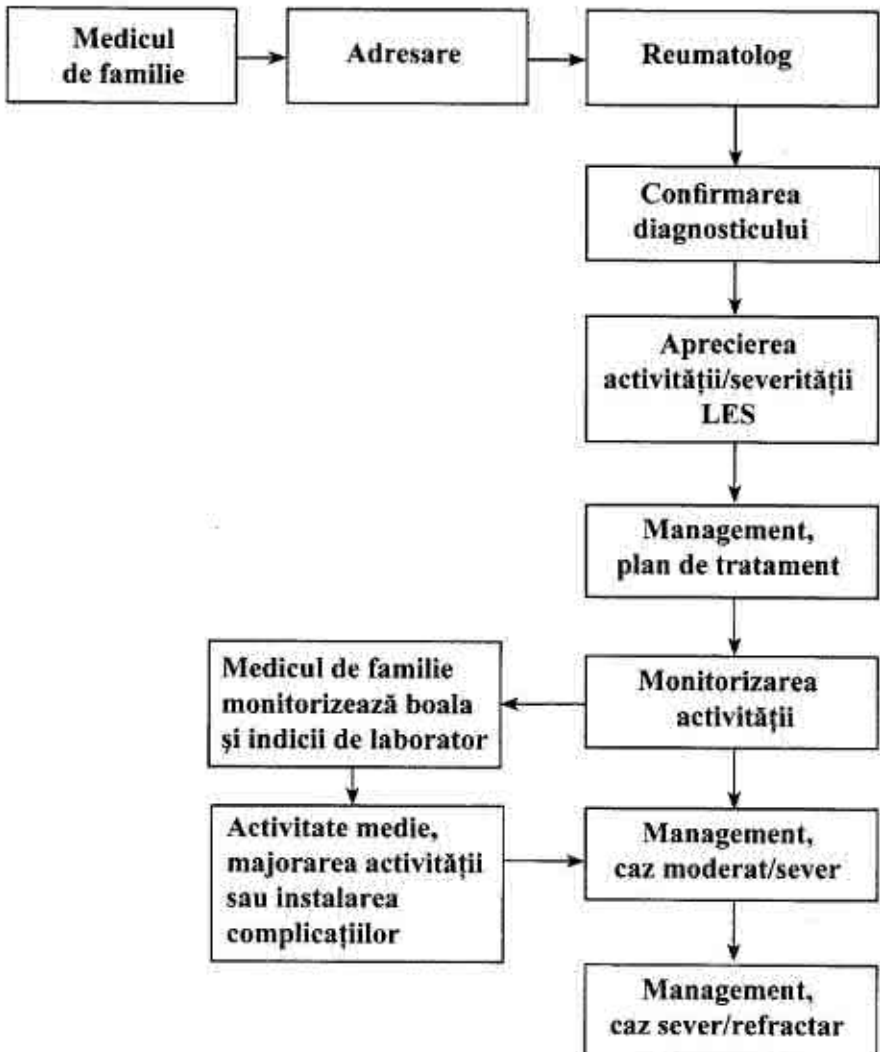


Fig. 3. Sarcinile medicului de familie în diagnosticul și managementul LES

Bibliografie

1. Bernatsky S., Joseph L., Pineau C.A., Tamblyn R., Feldman D.E., Clarke A.E., *A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence – results and implications of using administrative data for epidemiological studies*. Rheumatology. 2007; V.46 (12); p.1814-1818.
2. Cervera R., Khamashta M.A., *Epidemiology of systemic lupus erythematosus at the change of the millennium: lessons from the Euro-Lupus and the LUMINA projects*. Lupus. 2006;V.15(1):p.1-2.
3. Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Sebastiani G.D., Gil A., Lavilla P. et al., *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients*. Medicine (Baltimore) 2005; 82; p. 299.
4. Chung C.P., Oeser A., Avalos I., Raggi P., Stein C. M., *Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus*. Lupus. 2006 ;15(9):p.562-569.
5. Curtis J.R., *Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use*. Arthritis Care Res. 2006;V.55; p.420-426.
6. Gladman D.D., Urowitz M.B., Goldsmith C.H., Fortin P., Ginzler E., Gordon C., Hanly J.G., Isenberg D.A., Kalunian K., Nived O., et al., *The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum.1997; 40; p.809-813.
7. Rosamand W., Flegal K., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N., Hailpern S.M., Ho M., Howard V., Kissela B., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics- 2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation. 2008; V.117(4); p.125-146
8. Van Leuven S.I.,Franssen R.,Kastelein J.J.,Levi M.,Stroes G.and Tak P.P., *Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis*. Rheumatology.2007; V.46(1);p.76-80.
9. Насонов Е.Л., *Клинические рекомендации по ревматологии*. М., 2005.

SCLERODERMIA SISTEMICĂ (SS)

Sclerodermia sistemică este o maladie de etiologie neidentificată cu dereglări caracterizate prin 3 trăsături specifice – fibroza țesuturilor, vasopatia vaselor sangvine mici și răspuns autoimun specific asociat cu anticorpi, iar clinic se manifestă prin afectarea tegumentelor (fibroză difuză) și organelor viscerale (tractului digestiv, pulmonilor, cordului, rinichilor și altor organe).

Incidența anuală a sclerodermiei sistemice constituie de la 14 până la 18 – 20 cazuri la un milion de locuitori (Allegheny Country, Pensilvania), prevalența este de 100–300 la un milion de locuitori (Harley J., Neas B., 2000). Studiul fenomenului Raynaud în Carolina de Sud și în Marea Britanie a demonstrat existența unui număr substanțial de indivizi preventiv nediagnosticați. Aceste date sugerează că prevalența veridică poate fi mult mai mare decât cea raportată. Letalitatea constituie 1,1–4,3 cazuri/1mln locuitori în Italia (Casicola-Rosen L., Wigley F., Rosen A., 1999), 0,8–3,9 cazuri în Scoția (Venencie P.Y., 1998) și 1,4 –5,3 cazuri în Rusia (N.G.Guseva, 1993). Studiul mortalității în SUA a demonstrat 7 ani supraviețuire în 81% cu sclerodermie limitată și în 72% în sclerodermia sistemică (Engelhart M., Seibold J.R., 2002). Toate grupele de vârstă pot fi atacate, însă mai caracteristic este debutul între vârstele de 30–50 ani. Sclerodermia sistemică afectează cu predilecție femeile în raport de 3/1–7/1, femeile gravide fiind la vârful afectării posibile (Scott Robertson, 1996). Maladia este determinată în toate ariile geografice și la toate grupurile de rasă, însă negrozii au un risc moderat crescut în apariția bolii. Majoritatea cazurilor de sclerodermie sistemică apar sporadic, fără referință sezonieră, geografică sau ocupațională și nu depinde de statutul socio-economic. Nu există o diferență vădită între populația urbană și rurală. O prevalență foarte mare a SS a fost raportată recent în Oklahoma, la americanii nativi Choctaw. Prevalența a fost de 472 la 100.000 locuitori, care este cea mai mare depistată vreodată în vreun grup etnic.

ETIOLOGIE. Cauza bolii este necunoscută, presupunându-se o geneză multifactorială prin interacțiunea factorilor nocivi exo- și endogeni la indivizi cu predispoziție genetică. Astăzi se consideră implicați în producerea sclerodermiei factorii genetici, imunologici, infecțioși, toxici și nervoși. În ultimul timp o atenție deosebită se acordă acțiunii trigger a unor substanțe chimice (industriale, de uz casnic, alimentare) și medicamentoase.

Factorii genetici sunt susținuți de observația că la peste 90% din bolnavi și rudele apropiate ale lor se întâlnesc anomalii cromozomiale (cromozomi inelari, rupturi de cromatide, fragmente acentrice). Rolul eredității nu este clar definit. Rapoartele despre cazuri de SS familială, depistarea altor boli de sistem și auto-

anticorpi la rudele bolnavilor, sugerează o predispoziție genetică. Însă, creșterea incidenței depistării anticorpilor antinucleari la rudele pacienților cu SS sugerează implicarea în acest proces și a unor factori de mediu. Studiile imunogenetice nu au demonstrat o asociere strânsă între complexul major de histocompatibilitate (CMH) și susceptibilitatea către SS, tipul HLA-B8 fiind totuși depistat cu o incidență mai mare decât la populația normală. Unele studii au arătat asocieri ale SS cu HLA-A9, B35, DR1; DR2, DR3, DR5, DR11, DR52 și C4A. Alelele nule C4A și HLA-DQA2 au fost raportate de unii autori ca markeri ai predispoziției către SS. O relație mai strânsă a fost observată între diferite clase de HLA și apariția autoanticorpilor specifici SS. S-a arătat asocierea prezenței anticorpilor anticentromer cu HLA-DR1, DR4 și DR5, iar anticorpii anti-topoisomereză cu HLA-DR5. Prezența ambilor anticorpi mai strâns corelează cu HLA-DQB1. În evoluția subacută a bolii se presupune o determinare a locusului DR5, iar în cea cronică –DR3.

Factorii imunologici au rol important în dezvoltarea sclerodermiei. Leziuni morfologice asemănătoare celor din SS se întâlnesc în unele sindroame autoimune, cum ar fi reacția grefă contra gazdă din transplantul de măduvă osoasă. Caracterizată printr-un dezechilibru între toleranță și imunitate, la baza etiopatogeniei SS stă un proces de recrutare a celulelor T-helper/inducer care cooperează cu celulele B-autoreactive sau precursorii celulelor T-citotoxice pentru a induce un răspuns imun distructiv. La pacienții cu sclerodermie se depistează unele anomalii imune: prezența anticorpilor antinucleari la 95% pacienți cu SS; hipergamaglobulinemie, disproporții ale limfocitelor T (scăderea activității LT-supresor (CD8), creșterea activității LT-helper (CD4). Limfocitele T-helper ale pacienților cu SS produc mai multă interleukină 2 (IL_2) decât la subiecții normali. Activitatea limfocitelor NK este redusă. O dovadă suplimentară a implicării sistemului imun este asocierea sclerodermiei cu alte boli autoimune.

Factorii infecțioși. Răspunsul imun în SS poate fi indus de către unii agenți microbieni și nemicrobieni. Virusurile, bacteriile și alte microorganisme pot cauza reacții încrucișate către epitopi cu antigenii proprii. Etiologia virală se discută de mai mult timp, actualmente considerându-se mai frecvent implicate virusurile cu ARN. Infecțiile microbiene, ce produc necroză tisulară și inflamație, pot cauza reacții co-stimulatorii asupra celulelor prezentatoare de antigen. Superantigenii, alte produse microbiene (lipopolizaharida) pot modifica reactivitatea celulelor T și B, cu posibilă acțiune autoreactivă.

Factorii toxici. Unii factori de mediu sunt implicați în apariția SS și sindromului scleroderma-like. SS se întâlnește mai frecvent la mineri din minele de cărbune și aur, în special la cei cu expunere mai extensivă, sugerând că praful de siliciu poate fi un factor predispozant. Muncitorii ce contactează cu clorură de polivinil pot dezvolta un sindrom Raynaud, acroosteoliză, leziuni cutanate sclerodermice și anomalități ale capilarelor subunghiale similare celor din SS.

La acești muncitori, de asemenea, se poate dezvolta fibroza hepatică și angiosarcoma. Dezvoltarea sclerodermiei se asociază cu expunere la clorură de vinil, rășini epoxidice și hidrocarburi aromatice (benzen, toluen). În 1981 în Spania la aproximativ 20.000 de oameni s-a dezvoltat o maladie multisistemică, asemănătoare sclerodermiei după consumul de ulei vegetal falsificat (din semințe de struguri). Inițial la pacienți au apărut pneumonită interstițială, eozinofilie, artralgiile, artrite și miozite, urmate mai apoi de contracturi articulare, indurația pielii, sindromul Raynaud, hipertensiune pulmonară, sindromul sicca și resorbția capetelor falangelor distale. Scleroză extensivă a dermei și țesuturilor subcutane s-a observat după administrarea pentazocinei (agent analgezic nenarcotizant). Bleomicina (un agent anticanceros) produce noduli fibrotici în piele, hiperpigmentație lineară, alopecie, gangrena degetelor și fibroză pulmonară, afectând îndeosebi lobii inferiori. Scleroderma și alte maladii ale țesutului conjunctiv au fost observate la femei cu implant mamar silionic. În prezent evidența nu este concludentă, dacă aceste femei au un risc crescut de dezvoltare a sclerodermiei, totuși o fibroză localizată poate apărea în jurul implantului.

Factorii nervoși sunt considerați a avea rol în declanșarea bolii, deoarece aceasta apare după stări emoționale, stres.

PATOGENIE. La baza patogeniei sclerodermiei sistemice stau dereglările imunității, formării colagenului și microcirculației, ce interacționează atât la nivel celular (celule imunocompetente – fibroblaști–endoteliu–celule sangvine), cât și la cel de receptori și citokine (molecule de adeziune, factori de creștere, interleukine etc.). Procesul patologic caracteristic SS este o hiperproducție și acumulare de colagen și alte proteine extracelulare constituente ale matricei conjunctive în tegumente și alte organe. Patogenia SS rămâne să fie elucidată în viitor, în procesul patologic fiind implicate dereglări imunologice, vasculare și activarea fibroblaștilor. Celulele mezenchimale (fibroblaști, miocite, celule endoteliale) activate de factori necunoscuți produc cantități mari de colagen I, III, X, proteoglicani și fibronectină, care se depun pe intima și interstițiul arterelor mici.

Majoritatea savanților consideră scleroderma sistemică o boală autoimună, datorită observației în cadrul ei: a prezenței unor autoanticorpi (anti-ARN, anti-ADN, anticentromer, antitopoizomerază, antiendoteliali etc.), demonstrației experimentale și clinice că aceste reacții nu sunt secundare distrugerii tisulare, ci au o semnificație patogenetică și absenței altor cauze bine determinate ale bolii. Totodată, cercetările au arătat că scleroderma sistemică nu constituie un model tradițional de patologie autoimună, deoarece ea este rezistentă la majoritatea preparatelor imunosupresive. Mecanismele autoimune includ: a) deficiența celulelor Ts, self-reactive, care inhibă răspunsul imun la un autoantigen; b) hiperactivitatea celulelor Th, self-reactive, indusă de forme alterate de autoantigeni sau de autoantigeni modificați prin cuplare cu virusuri, medicamente etc.; c) activarea policlonală, antigen nespecifică a celulelor B netolerante la self prin lipopoliza-

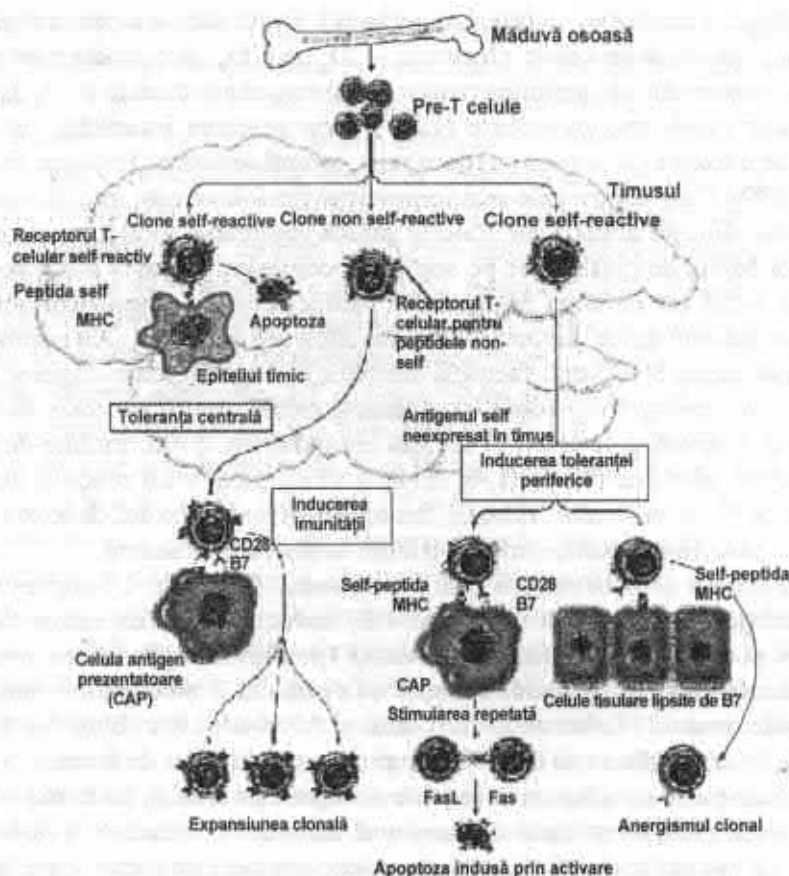


Fig. 1. Dereglările sistemului imun în SS: dereglarea toleranței imune centrale și periferice (după Jh. Morgan, 2002)

haride bacteriene, virusuri și componente virale. Factorii cauzali pot acționa atât asupra sistemului imun, inițiind un răspuns imun aberant, cât și asupra celulelor endoteliale. Acțiunea factorilor declanșatori modifică toleranța imună (centrală și periferică) prin afectarea limfocitelor Ts, self-reactive, cu întreruperea apoptozei și apariția clonelor T-celulare autoimune (fig. 1). În cazul ruperii toleranței imune apare discordanța dintre MHC (HLA-B7, A3, DR2 etc.) al limfocitelor autoreactive activate (T-killer (CD2, CD28), T-helper (CD4) și celule NK (CD25)) și inhibiția accentuată a LT-supresoare (CD8) (Jegasothy BV, 2002). Reacția imună poate fi indusă ca răspuns la un antigen (străin sau propriu) prin celulele T. Rolul principal în acest mecanism imun este îndeplinit de limfocitul T sensibilizat și de limfokinele elaborate de acesta, în urma interacțiunii cu antigenul. În acest proces, LT recunoaște antigenul prin receptorul său pentru antigen, fenomen controlat prin moleculele complexului major de histocompatibilitate, ținta recunoașterii fiind un fragment peptidic derivat de la antigen și procesat prin celula prezenta-

toare de antigen (macrofag, celule Langerhans). După activare prin antigen, cele două tipuri principale de celule efectoare – CD_8^+ și CD_4^+ pot produce un răspuns inflamator responsabil de leziunea tisulară prin toxicitate directă (CD_8^+), prin recrutarea altor celule mononucleare (CD_4^+), prin reglarea imunității umorale și producție de citokine cu acțiuni predominant proinflamatorii (Popescu E., Predețeanu D., 1999). Unul dintre cele mai importante limfokine este interferonul-gamma, care îndeplinește numeroase funcții: inhibă replicarea virală, crește expresia moleculelor MHC de clasa II de pe suprafața celulelor, inclusiv a macrofagelor, favorizând astfel prezentarea antigenului limfocitelor T, stimulează activitatea fagocitară a macrofagelor, favorizează activitatea celulelor NK. Alte citokine implicate în patogenia SSD sunt: factorul inhibitor al migrării macrofagelor, factorii activatori ai macrofagelor (colony-stimulating factor, tumor necrosis factor), interleukina-2. Macrofagele activate secretă la rândul lor, o multitudine de produși biologici activi: citokine (IL-1, IL-6, IL-8, $TNF\alpha$), metaboliți reactivi de oxigen (anionul superoxid, radicalul hidroxil, hidrogen-peroxid, oxidul de azot), proteaze și alte enzime lizozomale, care contribuie la distrucția tisulară.

Celula-țintă a acestor reacții este fibroblastul. Deficitul LT-supresor și stimularea antigenică activează limfocitele B, inducând sinteza autoanticorpilor către ADN și ARN al fibroblaștilor alterați (posibil de agresiunea imună sau factori cauzali) (fig. 2). Această schemă evidențiază 2 mecanisme patogenetice principale: primul – alterarea ADN-ului și ARN-ului fibroblaștilor țesutului conjunctiv, în urma căruia se dezvoltă un proces necontrolat de formare a colagenului, finalizându-se cu sclerozare în piele și organe interne și, al doilea – celulele alterate și organele lor inițiază mecanismul maladiei autoimune. Autoanticorpii unindu-se cu autoantigenii formează complexe imune circulante, care la rândul lor alterează sistemul microcirculator.

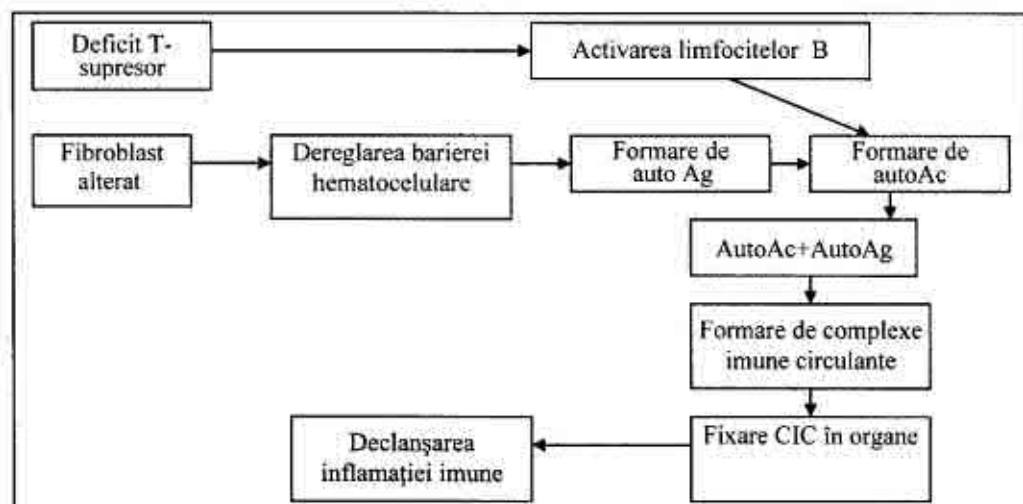


Fig. 2. Schema alterărilor imune în SS

Un rol important în patogenia SS și dezvoltarea fibrozei îl are imunitatea celulară. Infiltrate mononucleare perivascularare și difuze formate predominant din limfocite T și monocite au fost găsite în tegumentele aparent normale alături de sectoarele fibrozate. În aceste infiltrate predomină limfocitele T-helper (CD4). La pacienții cu SS s-a observat creșterea concentrației IL-2, mărirea numărului receptorilor IL-2, antigenilor CD4 și adenindeaminazei, fapt ce demonstrează activarea LT-helper. La fazele inițiale ale SS creșterea IL-2 și a receptorilor IL-2 sunt urmate de progresia maladiei. IL-4 și IL-6 de asemenea au fost găsite mărite în serul bolnavilor cu SS. IL-4 este produsă de LT active și mastocite și stimulează proliferarea fibroblaștilor și sinteza de colagen, de asemenea mărește adeziunea LT către celulele endoteliale. Interleukina 6 este produsă de mai multe celule, inclusiv fibroblaști, LT, LB și endoteliocite. Una din acțiunile sale este inducția IL-2 și IL-2R implicate în activarea imunității celulare la bolnavii cu SS. Raportul CD4+/CD8+ este crescut în sângele periferic la bolnavii cu SS, cauzat de creșterea numărului celulelor T-helper și scăderea numărului LT-supresoare. Componentele membranei endoteliale bazale (laminina și colagenul de tip IV) induc *in vitro* blast-transformarea limfocitelor pacienților cu SS, sugerând că ținta imunității celulare este endoteliul (fig. 1). Interacțiunile limfocitelor T cu celulele endoteliale sunt mediate de un grup de molecule numite selectine (selectina E și selectina P) și molecule adezive, inclusiv molecula adeziunii intracelulare 1 (ICAM-1), molecula adeziunii celulelor vasculare 1 (VCAM-1). S-au demonstrat corelații între expresia ICAM-1, VCAM-1 și selectinei P în ser, piele și endoteliu cu activitatea bolii la etapele inițiale ale SS. Nivelul seric crescut de IL-1 și TNF α la pacienții cu SS indică activarea monocitelor *in vivo*. Ambele citokine stimulează fibroblaștii. Încă o dovadă a implicării sistemului imun în patogenia SS este apariția modificărilor scleroderma-like la pacienții cu sindrom transplant contra gazdă după transplant de măduvă osoasă. În dezvoltarea fibrozei sunt implicate și mastocitele. În derma bolnavilor de SS a fost găsit un număr mărit de mastocite atât în sectoarele afectate cât și în cele neafectate. Mastocitele, de asemenea, sunt implicate în stimularea fibrozei. Acțiunea limfocitelor T poate fi un mecanism declanșator pentru degranularea mastocitelor, rezultând în eliberarea produselor care stimulează sinteza colagenului de către fibroblaști. Histamina eliberată din labrocite la fel poate contribui la apariția edemului, observat la fazele incipiente ale bolii.

Argumente în favoarea rolului unor perturbări ale imunității umorale în patogenia SSD sunt: identificarea anticorpilor antinucleari (anti-ADN, anti-ARN, anticentromeri, antitopoizomerază, anti-SCL-70 etc.) la $\approx 95\%$ pacienți (tab. 1), prezența hipergamaglobulinemiei. Pot fi decelați anticorpi anticolagen de tip IV și antilamină. Rolul acestor anticorpi în patogenia SS se studiază în prezent.

Tabelul 1

AUTOANTICORPII ÎN SCLERODERMIE

(Hawkins R. A., Claman H. N., 2001)

Antitopoizomerază I (Scl-70/TOPO1)	La 25-40% pacienți cu sclerodermie difuză, asociindu-se cu afectare pulmonară gravă; mai des se determină la negroizi.
Anticentromer (anti-ACA)	La 55-96% pacienți cu sindromul CREST, ținta CENP-B (100%) și CENP-C (50%) asociindu-se cu fenomenul Raynaud și determinată la 10% pacienți cu ciroză biliară primară. Prezența concomitentă a anti-ACA și anti-TOPO1 este excepțională.
Anti-ARN polimerază I, II și III	La 4-20% pacienți, asociați cu afectări difuze ale pielii, rinichilor și rară la afectarea pulmonilor și a musculaturii.
Antifibrilarină (U3snRNP)	La 8-10% pacienți, frecvență înaltă la negroizi și la asocieri cu afectare musculară și cardiopulmonară.
Antiendoribonuclează (Th RNP)	La 10% pacienți cu sclerodermie limitată.
Antiproteină organizantă a nucleului (Nor-90)	Rar întâlnită.
Anticomplex nucleolar (PM-Scl)	Asociată cu maladii musculare inflamatorii în sclerodermie.
Antinucleolină	Rar întâlnit.
Anti-U1 ARN și polipeptizi (U1snRNP)	Asociat cu sindromul Overlap.

Unele dintre cele mai recente afecțiuni precedente fibrozei sunt cele vasculare (fig. 3), implicând arterele mici, arteriolele și capilarele tegumentelor, tractului digestiv, rinichilor, cordului și pulmonilor. Anomaliile vasculare preced apariția fibrozei, iar inițial fibroza apare perivascular. Afecțiunile celulelor endoteliale și a laminei bazale apar la scurt timp și sunt urmate de îngroșarea intimei, îngustarea lumenului și, eventual, obliterarea vaselor. Progresarea afecțiunilor vasculare duce la micșorarea patului vascular tegumentar și a altor organe, rezultând în ischemie tisulară cronică. Afecțiunile vasculare pot fi observate în loja unghiilor la capilaroscopie, care arată capilare golate, altele dilatate și torsionate. În piele capilarele pot să se dilate și să prolifereze, devenind vizibile sub formă de teleaniectazii.

Afecțiunile endoteliului sunt inițiate de factori etiologici sau trigger, de asemenea de limfocitele T sensibilizate, diferite limfokine și citokine

O mulțime de mecanisme ale alterării endoteliului au fost discutate. În serul unor pacienți cu SS a fost depistat un factor citotoxic endotelial, secretat de limfo-

citele T-activate ce degradează colagenul de tip IV. Acest factor, denumit granzim A, reprezintă serinprotează și poate fi responsabil de dezintegrarea laminei bazale. Serul unor pacienți are proprietăți anticorp-dependente de citotoxicitate celulară îndreptată asupra celulelor endoteliale. Anticorpul antiendotelial circulant, aparent la unii pacienți, pot fi un alt mecanism de afectare a celulelor. Vasculita produsă prin mecanisme imune decurge în 3 faze: I – formarea complexelor imune; II – depunerea complexelor imune și III – inflamația complex-mediată cu neoangiogenează și fibroză (fig. 3).

Factorul de necroză tumorală ($TNF\alpha$) induce afecțiuni endoteliale prin stimularea fibrozei. Constricția vasculară din SS de asemenea contribuie la alterarea endoteliului prin mecanisme de dereglare a reperfuziei, rezultând în fibroză și ocluzie vasculară. Factorii reglatori ai tonusului vascular favorizează vasoconstricția. Endotelina 1, un vasoconstrictor eliberat de celulele endoteliale la expunerea la frig, este crescută la bolnavii cu SS. Endotelina-1 a fost de asemenea incriminată în stimularea fibroblastilor și celulelor musculaturii netede. În mod normal acțiunea ei vasoconstrictorie este nivelată de factorul relaxant derivat endotelial (EDRF, oxid nitric), de asemenea secretat de celulele endoteliale. Reacția compensatorie normală de stimulare a eliberării EDRF nu este observată la unii pacienți cu SS, sugerând dereglarea sintezei acestei substanțe. Deficitul neuropeptidelor vasodilatatoare în urma dereglărilor nervilor senzitivi, la fel poate contribui la dezvoltarea unei vasoconstricții.

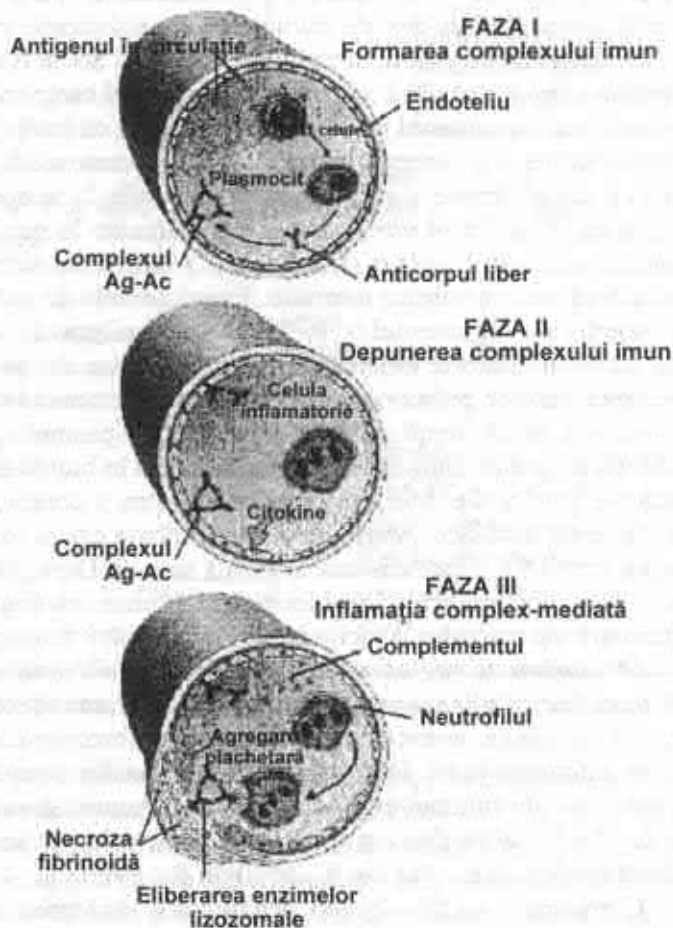


Fig. 3. Mecanisme imune ale alterării vasculare (după Jh. Morgan, 2002)

de asemenea secretat de celulele endoteliale. Reacția compensatorie normală de stimulare a eliberării EDRF nu este observată la unii pacienți cu SS, sugerând dereglarea sintezei acestei substanțe. Deficitul neuropeptidelor vasodilatatoare în urma dereglărilor nervilor senzitivi, la fel poate contribui la dezvoltarea unei vasoconstricții.

Alterările celulelor endoteliale duc la creșterea nivelului seric al factorului VIII /factorului von Willebrand/ la majoritatea bolnavilor cu SS. Plachetele activate eliberează factorul plachetar de creștere (PDGF), cu acțiune chemotactică și mitogenă pentru celule musculare netede și fibroblaști, și factorul de transformare a creșterii β (TGF β) cu stimulare a sintezei de colagen de către fibroblaști. Aceste și alte citokine stimulează fibroza intimei și, penetrând printre celulele endoteliale alterate, pot participa la fibroza adventițială și perivasculară. Alterarea endotelială concomitent cu deficitul factorului tisular de activare a plasminogenului măresc coagularea intravasculară și pot induce în unele cazuri anemie hemolitică microangiopatică (cu risc de declanșare a insuficienței renale acute).

Fenomenul Raynaud, simptomul inițial al SS la majoritatea pacienților este expresia clinică a reglării anormale a circulației sangvine rezultând din afecțiunile vasculare. Fenomenul Raynaud apare uneori cu mulți ani înaintea modificărilor sclerodermice. Cu toate că cauza rămâne necunoscută, vasele sangvine la pacienții cu sclerodermie sunt extrem de sensibile la temperaturi joase și stimulare simpatică. Studiile *in vitro* ale vaselor cutanate la pacienții cu sclerodermie au demonstrat că contracția α_2 -adrenergică a mușchilor netezi la ei este de 300 de ori mai activă decât a vaselor normale. Evenimentele de ischemie-reperfuzie cauzează ulcerări ale tegumentelor, în forma cea mai gravă – amputare digitală. Ischemia microcirculatorie afectează nu numai pielea, dar și alte organe. De exemplu, afectarea vaselor pulmonare poate cauza hipertensiune pulmonară severă și, în consecință, insuficiență cardiacă pe dreapta. Spasmul episodic și fibrozarea consecutivă a vaselor coronariene induc necroză în bandă sau fibroză în focar a miocardului, pricini ale diferitor dereglări de ritm și conductibilitate, de asemenea, a insuficienței cardiace. Angiopatia renală poate cauza infarct renal cu insuficiență renală cronică și hipertensiune arterială severă. Dereglările gastrointestinale sunt secundare afectării arterelor mici de la porțiunea esofagului – până la segmentele inferioare ale tractului, asociindu-se cu dereglări neuromusculare.

Mecanismele reglării ale creșterii fibroblaștilor și sintezei colagenului, fibronectinei și glicozaminglicanilor. Modificarea metabolismului țesutului conjunctiv cu producție excesivă de colagen și fibrozare constituie un moment decisiv în patogenia bolii. Excesul de colagen tisular cauzează scăderea flexibilității și dereglări ale funcției organelor afectate. Acumularea colagenului de către culturile fibroblaștilor derivați din pielea pacienților cu sclerodermie sistemică este mărită (Peltonen L., Palotie A., Myllyla R., 1999).

Comparativ cu fibroblaștii persoanelor sănătoase, fibroblaștii bolnavilor de SS au o reglare aberantă a creșterii. Hiperactivitatea fenotipică stabilă a fibroblaștilor, anomaliile funcționale și structurale ale membranei și receptorilor lor sugerează că SS este o patologie membranară sistemică cu un mecanism de fibrozare generalizată unic în felul lui. Bazele fundamentale pentru hiperproliferarea și hipersecreția „fenotipului fibroblaștilor sclerodermici” nu sunt determinate (Krieg T., Horlein D., 1998) (fig. 4). Pielea sclerodermică conține o rată mare de fibroblaști rezistenți la citotoxicitatea mediată prin anti-Fas-killing, ce indică defectul apoptozei. Defectul reglării fibroblaștilor poate avea efecte autocrine sau paracrine asupra celulelor imune migratorii sau asupra endotelului. Fibroblaștii

din tegumentele bolnavului cu SS în cultura *in vitro* continuă să producă excesiv collagen. Collagenul este din punct de vedere biochimic normal, proporția tipurilor I și III este asemănătoare celei din pielea normală. Fibroblaștii în SS sunt într-o stare de activare permanentă, cauzată de stimulare citokinică (fig. 4).

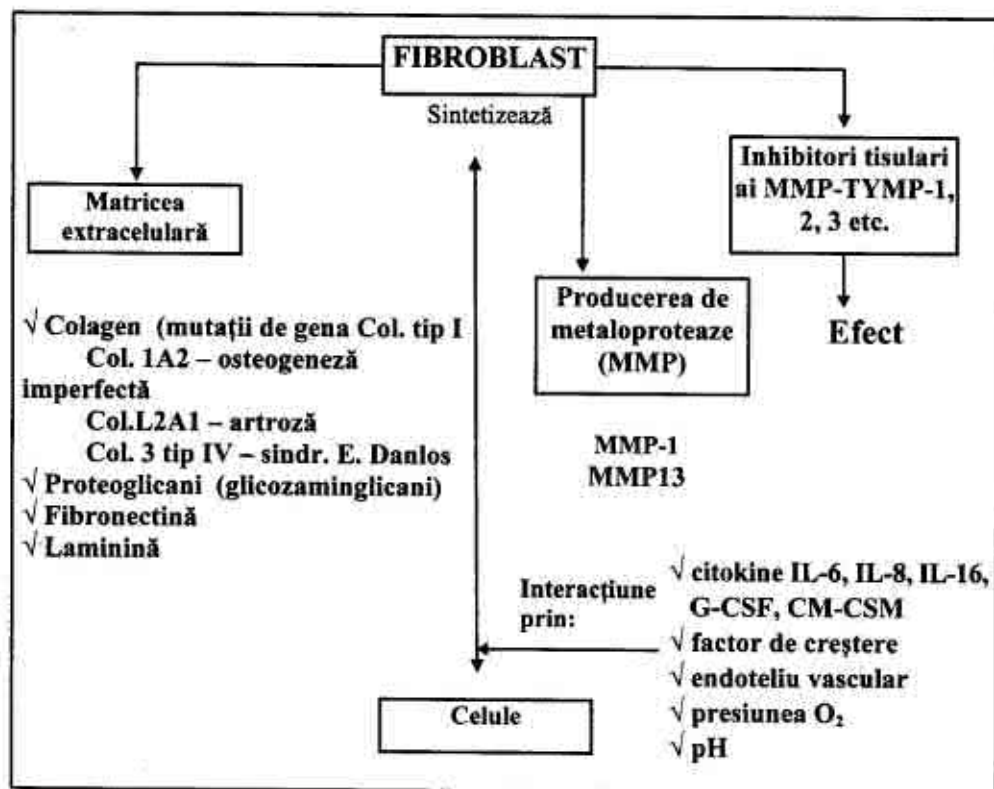


Fig. 4. Participarea fibroblastului în patogeneza SS

Aceste celule activate probabil reprezintă o subpopulație în creștere de fibroblaști cu capacități de expresie crescută a genelor matriceale.

Studiile arată la bolnavii cu SS o subpopulație de fibroblaști care produce de 2-3 ori mai mult collagen decât alte celule din aceleași țesuturi. Fibroblaștii cu expresie crescută a ARN mesager pentru tipurile I și III de collagen au fost demonstrați prin tehnici de hibridizare *in situ*, îndeosebi împrejurul vaselor sangvine din tegumentele sclerodermice. Un număr mai mic de fibroblaști expune ARNm pentru tipurile VI și VII de collagen. Collagenul tip VII este depistat la subiecții normali în membrana bazală dermo-epidermică și este un component major al fibrilelor bazale, care are funcția de stabilizare a atașării membranei bazale de dermă. La pacienții cu SS tipul VII de collagen este prezent pe tot parcursul dermei. Pe fibroblaștii pacienților cu SS sunt receptori pentru PDGF nu numai în regiunile afectate, dar și în tegumentele cu aspect macroscopic neschimbat. Fibroblaștii persoanelor sănătoase nu au asemenea receptori. TGFβ are acțiune reglatorie

asupra expresiei acestor receptori pe fibroblaștii bolnavului sclerodermic, dar nu și la sănătoși și, în companie cu PDGF, stimulează proliferarea fibroblaștilor în sclerodermă. Macrofagii și fibroblaștii sunt capabili să secrete PDGF și TGFβ și să activeze limfocitele T de a elibera TGFβ. Fibroblaștii pot stimula eliberarea citokinelor de către limfocitele T, care stimulează fibroza. Fibroblaștii în SS au o expresie crescută a moleculelor adezive, ICAM-1, care se leagă cu integrine specifice pe limfocitele T. Această legătură permite interacțiunea dintre receptorul antigenic al limfocitelor T, molecule de clasa II și antigenul fibroblaștilor, rezultând în activarea celulelor T și eliberare de citokine. Limfocitele T de asemenea pot fi stimulate de interacțiunea lor cu matricea moleculară extracelulară, inclusiv colagen, fibronectină și laminină.

Asumarea că fibroza în sclerodermia sistemică este evenimentul secundar, a îndreptat cercetările spre a determina semnalul primar al activării țesutului conjunctiv. Diverse tipuri de citokine și factori de creștere sunt capabile de a induce sau a modula fibroblaștii fenotipic sclerodermici. Țesutul sclerodermic conține o mulțime de populații celulare capabile să elibereze local diverse citokine (tab. 2). Infiltrația cu mastocite și degranulația lor poate fi demonstrată în tegumentele sclerodermice, fenomen care precede fibroza clinic aparentă. Mastocitele și monocitele eliberează TNF, ce poate fi implicat în acest proces. TNF-α și limfotoxina (TNF-β) sunt mitogene pentru fibroblaști, inhibitori pentru endoteliu și pleiotropice pentru sinteza matriceală și pot prezenta semnalul mitogenic primar semnalat de monocite.

Tabelul 2

CITOKINELE IMPLICATE ÎN REGLAREA BIOLOGICĂ A FIBROBLAȘTILOR ÎN SCLERODERMIA SISTEMICĂ

(Denton C.P., 2001)

TNF – Proinflamator – ↑COX-2; ↑PGE ₂ ; ↑adeziunea moleculară; ↑IL-1; ↑IL-6; ↑chemokinele; ↑activitatea procoagulantă; ↓sinteza NO; ↓colagenaza; ↓apoptoza.
IL1 – Proinflamator – aceleași proprietăți ca și TNF plus ↑activarea osteoclaștilor, ↑TNF-α și ↑factorii angiogenici.
IL2 – Factorul creșterii T-celulare – ↑proliferarea T celulară; ↑celulele NK; ↑TNF-α.
IL6 – Proinflamator – ↑proteinele fazei acute; ↑producerea anticorpilor; ↑proliferarea fibroblaștilor.
IL7 – Limfoproteină proinflamatorie – ↑sinteza IgG; ↑adeziunea moleculară; ↓apoptoza limfocitară.
IL8 – Chemokină proinflamatorie pentru neutrofile – ↑infiltrația neutrofilică; ↑activarea neutrofilică; ↑angiogeneza.
IL15 – Proinflamatorie – ↑proliferarea T-celulară; ↑chemokinele; ↑TNF-α; ↓apoptoza limfocitară.
TGF – Proinflamator – ↑sinteza colagenului; ↑angiogeneza; ↓imunosupresia.

Limfocitele T antigen și mitogen stimulate eliberează factori cu efect chemotactic pentru fibroblaști și stimulator pentru proliferarea și acumularea colagenului de către fibroblaști.

Anormalitățile cromozomiale observate la mai bine de 90% din pacienții cu SS includ fragmente de cromatide acentrice, cromozomi inelari. Factorul fragmentării cromozomilor a fost găsit în serul bolnavilor cu SS și al rudelor lor de gradul I. Semnificația acestor anomalități cromozomiale nu este cunoscută.

MORFOPATOLOGIE. În piele și organele interne se observă toate tipurile de dezorganizare a țesutului conjunctiv cu o reacție celulară slab pronunțată, soldate printr-o scleroză și hialinoză severe. În piele epidermul fin și subțiat este plasat deasupra fibrelor compacte de colagen, care sunt situate paralel epidermului. Fascicule groase de colagen se îndreaptă de la derm spre țesutul subcutanat și conjugă strâns pielea cu țesuturile subiacente. Anexele pielii sunt atrofiate, iar rețeaua spațială dereglată. În stadiile precoce ale bolii se determină mărirea numărului celulelor T, monocitelor, celulelor plasmocitare și a mastocitelor, preponderent în straturile profunde ale dermului.

În 2/3 inferioare ale esofagului rezultatele histologice evidențiază stratul mucoasă subțiat și mărirea cantității de colagen în lamina proprie a tunicii submucoase și în cea seroasă. Gradul fibrozării este mai mic ca în piele. Este mai evidentă atrofia tunicii musculare a esofagului și a altor porțiuni ale tractului gastrointestinal incluse în procesul patologic și mai puțin se determină substituirea țesutului muscular cu cel fibrotic. Ulcerațiile mucoasei sunt depistate frecvent și pot apărea în SS din cauza asocierii esofagitei peptice. Musculatura striată a treimii superioare a esofagului este relativ păstrată. Asemenea modificări pot fi găsite pe parcursul întregului tract, mai ales în porțiunile inferioare ale duodenului, jejunului și intestinului gros. Atrofia musculaturii intestinului gros poate duce la formarea unor diverticuli gigantiți. În stadiile tardive ale bolii porțiunile implicate în proces esențial se dilată. Crește numărul limfocitelor și al celulelor plasmocitare în lamina proprie.

La antrenarea pulmonilor în proces are loc fibroza interstițială difuză, îngroșarea membranei alveolare și fibroza peribronhială. Proliferarea epiteliului bronhiolar acompaniază procesele de fibroză. Distrugerea septurilor alveolare induce formarea chisturilor mici și a emfizemului bulos. În arterele și arteriolele pulmonare are loc îngroșarea intimei, fragmentarea lamei elastice și hipertrofia stratului muscular.

La pacienții cu afectare articulară și dezvoltarea artritei modificările sunt asemănătoare artritei reumatoide precoce; se depistează infiltrația limfocitară și plasmocitară. Depozitățile fibrotice apar pe suprafețele tendoanelor și pot duce la crepitație în timpul mișcării lor.

Proprietățile histologice ale miopatiei primare constau în penetrarea interstițială și perivasculară a limfocitelor, degradarea fibrelor musculare și fibroza interstițială. Arterele pot fi îngroșate, iar capilarele se micșorează la număr.

Implicarea cordului constă în degradarea cardiomiocitelor și apariția porțiunilor neregulate de fibroză, care sunt maximal exprimate în jurul vaselor sangvine. Fibroza atinge și sistemul de conductibilitate al cordului, cauzând dereglări de conductibilitate atrioventriculară și alte aritmii. Peretele arteriolelor este semnificativ îngroșat și deseori se depistează pericardita fibroasă.

Afectarea renală este depistată aproximativ la 50% pacienți și constă în hiperplazia intimei arterelor interlobulare, necroza fibrinoidă a arterelor aferente, incluzând glomerulul și îngroșarea membranei glomerulare bazale. Infarctele mici corticale și glomeruloscleroza pot fi prezente.

CLASIFICARE. La momentul actual se fac tentative de a elabora o clasificare internațională a SS și grupului de boli sclerodermice. Clasificarea propusă de G.Rodnan, (1979), include o gamă de stări sclerodermice:

1. Scleroza sistemică progresivă:
 - a. Sclerodermia sistemică;
 - b. Sindromul CREST;
 - c. Sindromul Overlap;
2. Fasciita eozinofilă;
3. Distrofiile congenitale ale fasciilor;
4. Sclerodermia de focar;
5. Sclerodermia prin inducție (provocată de factori nocivi);
6. Scleroza digitală;
7. Pseudosclerodermia.

Clasificarea SS propusă de N. Guseva (1995) s-a dovedit a fi destul de populară și simplă în aplicarea practică. Ea include 3 variante (acută, subacută și cronică) și 3 stadii evolutive ale maladiei (debutul bolii; generalizarea procesului și terminală). Această clasificare prevede 3 grade de activitate (agresivitate) a procesului:

- I. Activitate minimă (întâlnită mai des în formele cronice și subacute)
- II. Activitate moderată a procesului patologic;
- III. Activitate maximă (caracteristică pentru evoluția acută și subacută a bolii).

În anul 2001 J.Rankel a elaborat o nouă clasificare a sclerodermiei sistemice în raport de regiunile afectate:

- **Sclerodermia definită sau scleroza sistemică generalizată** – modificările sclerodermice ale pielii proximal articulațiilor metacarpofalangiene sau metatarsofalangiene, liza falangelor distale, manifestări sistemice – fibroza pulmonară bi-bazilară, cardioscleroza, nefroscleroza;
- **Sclerodermia cutanată difuză** – modificări sclerodermice ale pielii ce se răspândesc proximal de articulațiile genunchilor și a coatelor – peretele abdominal și/sau toracic etc., fără afectarea organelor interne;
- **Sclerodermia cutanată limitată** – modificări sclerodermice ale pielii, ce se răspândesc distal de articulațiile genunchilor și ale coatelor;

- *Sindromul CREST* – calcinoza subcutanată, fenomenul *Raynaud*, disfuncția *esofagiană*, *sclerodactilia* și *telangiectazia*;
- *Sindromul Overlap* – sclerodermia difuză sau limitată plus afectările tipice ale uneia sau mai multor afecțiuni sistemice;
 - *Maladia mixtă a țesutului conjunctiv* – afectări tipice sclerodermiei, lupusului eritematos de sistem, polimiozitei, artritei reumatoide cu prezența anti-U1snRNP;
- *Scleroza sistemică fără sclerodermă* – afectări sistemice fără implicarea pielii, la fel poate fi afectat numai un singur organ;
- *Boala nediferențiată a țesutului conjunctiv* – afectarea sclerodermică, dar fără definiție clinică sau de laborator ce ar permite a face diagnosticul dovedit;
- *Scleroderma localizată* – plăci asimetrice de fibroză a pielii fără afectare sistemică:
 - *Morphea limitată* (plăci unice)/*generalizată* (plăci multiple);
 - *Scleroderma liniară* – benzi fibrotice longitudinale;
 - *Scleroderma nodulară* – noduli cheloid-asemănătoare (keloid-like).

Astfel, concluzionând cele relatate mai sus, în clasificarea sclerodermiei sistemice deosebim:

EVOLUȚIA BOLII:

- acută
- subacută
- cronică

ETAPELE CLINICE:

- debut
- perioada de stare
- distrofică

GRADUL DE ACTIVITATE:

- I – minim
- II – mediu
- III – maxim (înalt)

CARACTERISTICA CLINICO-MORFOLOGICĂ A LEZIUNILOR

I. TEGUMENTELE ȘI VASELE PERIFERICE: edem dur, indurație, atrofie, hiperpigmentare, telangiectazii, sindromul *Raynaud*, cicatrice stelate, exulcerații, afectări în focare.

II. APARATUL LOCOMOTOR: artralgi, poliartrită, leziuni exsudative sau proliferative ale articulațiilor, artrită asemănătoare cu artrita reumatoidă, mi-zozită sclerozantă, osteoliza falangelor distale, calcinoza țesuturilor moi.

III. AFECTAREA CORDULUI: cardioscleroză, valvulopatii, pericardită adezivă.

IV. AFECTAREA PULMONARĂ: pneumoscleroză, hipertensiune pulmonară.

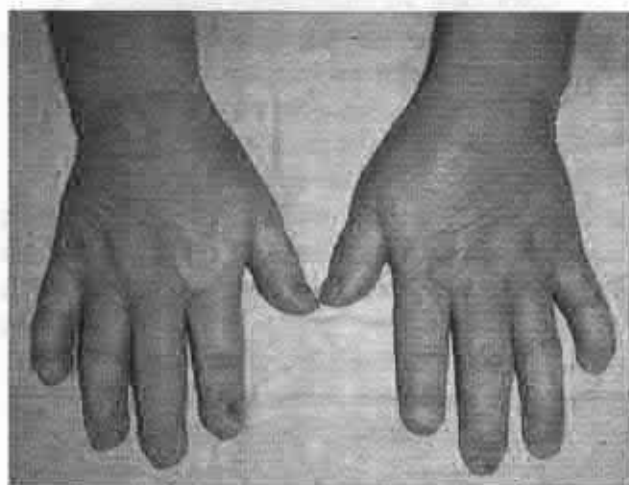
V. APARATUL DIGESTIV: esofagită cu scleroză și dilatări esofagiene, duodenită, colită.

VI. RINICHII: nefroscleroză (rinichi sclerodermic).

VII. SISTEMUL NERVOS: polineurite, dereglări neurotice, dereglări vegetative.

TABLOUL CLINIC al SS reflectă caracterul sistemic al leziunilor, manifestându-se printr-un polimorfism al simptomelor și sindroamelor clinice, variind de la forma oligosimptomatică, relativ benignă, până la cea generalizată, rapid progresantă și fatală.

Sindromul Raynaud, caracteristic SS, reprezintă o patologie manifestată prin semne vasomotorii paroxistice, declanșate de frig, anxietate sau stres, care evoluează în 3 faze (fig. 5).



**Fig. 5. Sindrom Raynaud.
Necroza digitală**

În faza inițială – sincopală, se întrerupe brusc circulația arterială la unul sau la mai multe degete, tegumentele devin reci, palide, cu aspect cadaveric. Limita proximală a zonei ischemice este foarte netă. Această fază durează câteva minute, după care în zona afectată se reia circulația, iar culoarea tegumentelor devine albastră-cianotică. Regiunea devine foarte dureroasă. Această fază, denumită asfixică, este urmată de o reacție hiperemică. În faza a treia tabloul clinic poate

fi uneori incomplet, dar pentru definirea SR este absolut necesară existența fazei sincopale.

Dereglările vasospastice există și în organele viscerele: pulmoni, cord, rinichi ș.a. (numit „SR intern”), manifestându-se prin dureri cardiace de tip constrictiv, senzație de sufocare, stări sincopale, uneori vomă, hipertensiune arterială, dereglări de vedere.

Afectarea cutanată schimbă aspectul exterior al bolnavului și reprezintă unul dintre criteriile majore de diagnostic al bolii. La debutul bolii tegumentele sunt

edemațiate, această fază purtând denumirea de edem indurativ. Acest edem este indolor, simetric, localizat preponderent în regiunea degetelor, are un aspect de crenvurșt. Faza de edem durează câteva săptămâni sau luni, uneori ani.

Ulterior, treptat, survine faza de indurație – tegumentul devine indurat, infiltrat, cu aspect ceros, rigid și întins, cu pierderea elasticității, ștergerea pliurilor și aderarea la planurile profunde. Uneori, în fazele avansate ale suferinței, pe pulpa degetelor se observă zone de necroză, ulceratii sau cicatrice stelate, semne de interesare vasculară. În evoluție, datorită resorbției osoase, este posibilă scurtarea falangelor distale (degete de Madonă), iar fenomenul poartă denumire de sclerodactilie. Fața afectată capătă un aspect de mască amimică, cu ștergerea pliurilor tegumentare de pe frunte, edemul nu face godeu, efilarrea nasului (ca un „cioc”), fin; buzele subțiri, strânse, împiedicând deschiderea largă a gurii (microstomie) și pliuri radiale (fig. 6), creând o imagine asemănătoare cu o „icoană bizantină”. Se determină reducerea mobilității pleoapelor, obrazilor, limbii. La pacienții cu sindromul CREST modificările cutanate se limitează doar la mâini și față, pe când în forma difuză a SS ele se generalizează rapid, afectând antebrațul, trunchiul și abdomenul. Bolnavii au o senzație de „corset” sau „carapace”. La afectarea tegumentelor întregului corp și membrelor, deseori în asociere cu o cașexie generală, bolnavii capătă un aspect de „mumie vie” (sau „l’homme momie” după Grosset).



Fig. 6. Microstomie și pliuri radiale

În final survine faza a treia – de atrofie, caracterizată printr-o „înmuieră” a pielii, cu creșterea mobilității în regiunile afectate. Tegumentele devin subțiri, uscate, pilozitatea dispare treptat.

În afară de modificările tegumentare specifice, sclerodermia se caracterizează printr-o serie de semne clinice: hiperpigmentarea și uscăciunea pielii, inclusiv poichilodermia, dereglări trofice și vasculare, precum și calcificarea subcutanată (livido-reticularis, telangiectazii, vasculite unghiale).

Paralel cu afectarea tegumentelor se poate determina și afectarea mucoaselor (conjunctivită, rinită atrofică sau subatrofică, stomatită, faringită) și glandelor exocrine. Este posibilă, de asemenea, asocierea SS cu sindromul Sjogren.

Manifestările vasculare în SS marchează debutul bolii, relatând totodată și despre generalizarea procesului. Leziuni progresive ale vaselor de calibru mic (transformarea vasospasmului funcțional în afecțiune organică) s-au constatat în stadiile incipiente ale bolii. Pe parcursul evoluției afecțiunilor vasculare spre extremități se dezvoltă deseori gangrena uscată a degetelor. Afectarea vaselor de calibru mai mare semnifică „claudicație intermitentă”, se întâlnește mai rar.

Afectarea sistemului locomotor. Sindromul musculoosteoarticular este unul dintre cele mai frecvente și caracteristice manifestări ale SS. Afectarea articulară, printre alte modificări ale aparatului locomotor, se află pe primul loc după frecvență și reprezintă deseori unul dintre primele simptome ale bolii (cedând doar sindromului Raynaud), având un rol important în diagnosticul precoce al SS.

Manifestările articulare în SS pot fi divizate în 3 grupuri:

1. poliartralgii;
2. poliartrite:
 - a. cu modificări exsudative sau exsudativ-proliferative;
 - b. cu modificări fibro-indurative;
3. pseudoartrită sau periartrită, cu deformația articulației din contul țesuturilor periarticulare și sindromului musculotendinos, fără semne radiologice de afectare a articulațiilor.

Artralgiile și redoarea matinală sunt prezente la peste ½ dintre bolnavi. Localizarea lor preferențială fiind la articulațiile mici ale mâinilor, ele sunt simetrice, uneori pot avea un caracter răspândit, implicând în proces articulațiile temporo-mandibulare, sternoclaviculare, coxofemorale și ale coloanei vertebrale. Artralgiile variază după intensitate de la neînsemnate sau moderate până la pronunțate, cu perioade de adinamie totală. Artrita interesează membrana sinovială, fără afectarea oaselor.

Poliartrita, cu modificări preponderent exsudative, după tabloul clinic se aseamănă cu poliartrita reumatoidă, însă fenomenele exsudative se manifestă mai puțin. În evoluția lor nu apar modificări distructive caracteristice artritei reumatoide. Și totuși, uneori în afară de componentul exsudativ persistent apar treptat modificări proliferative și chiar distructive. Prezența poliartritei exsudative sau exsudativ-proliferative la bolnavii cu SS indică întotdeauna o activitate înaltă a procesului patologic. Varianta poliartritei cu predominarea modificărilor fibro-indurative se întâlnește relativ mai des, fiindu-i caracteristice sindromul dureros moderat (la mișcări), deseori destul de rebel, redoarea matinală și limitarea mișcărilor în articulații, contracturi persistente în flexie, mai rar – în extensie, de obicei din contul implicării țesuturilor periarticulare și aparatului musculo-tendinos, anchilozării preponderent fibroase.

Pseudoartrita e însoțită de artralgiile și poate fi determinată ca o periartrită, însă poate fi și o variantă indoloră, având loc o sclerozare primară progresantă

a țesuturilor periarticulare. Rareori apar îngroșări ale tendoanelor și fasciilor cu crepitație la mobilizarea mușchilor respectivi.

Uneori se remarcă implicarea mușchilor prin dureri de intensitate medie, miastenii și atrofie progresivă. Afectarea musculară în SS poate decurge în 2 variante: miozită interstițială fibrozantă și miozită propriu-zisă. Prima variantă se stabilește mai des, însă are un tablou clinic mai palid; deseori aceasta însoțește procesele fibrotice în articulații, țesuturi periarticulare și tendoane. La palpate mușchii sunt duri, tensionați, însă atât volumul, cât și forța lor sunt micșorate. Cu mult mai rar se întâlnește varianta a doua – miozita propriu-zisă, care are un tablou clinic destul de evident. Manifestarea sa cea mai caracteristică este sindromul miastenic cu limitarea pronunțată a mobilității, însă nu ating o adinamie totală ca în dermatomiozită/polimiozită și cu majorarea nivelului seric al creatinfosfokinazei.

Modificările osoase nu sunt în relație cu afectarea mușculoarticulară. Se remarcă leziuni litice la ultima falangă (fig. 7), unde se pot observa de asemenea resorbții cu scurtarea osului. Mai rar se produc leziuni litice la extremitățile distale ale radiusului și ulnei, osului maxilar și a coastelor. Osteoliza practic nu se mai întâlnește în alte boli de colagen, fapt ce-i dă o importanță majoră.

Afectarea tractului digestiv se întâlnește cu o incidență variind de la 50% până la 80% dintre bolnavii cu SS. În procesul patologic pot fi implicate toate compartimentele tractului digestiv, începând cu cavitatea bucală și terminând cu rectul, mai frecvent fiind afectate esofagul și intestinul.

În urma proceselor de atrofie și scleroză mucoasele cavității bucale și limba devin uscate și netede, apare paradontopatie, se observă o lărgire a spațiilor periodontale, resorbția apofizelor alveolare și căderea dinților. Uneori se dezvoltă o atrofie a mandibulei. Toate aceste modificări stau la baza paradontopatiei sclerodermeice.



Fig. 7. Liza falangelor distale

Patologia esofagiană are cea mai înaltă incidență printre afecțiunile tubului digestiv și se caracterizează prin disfagie, datorită scăderii motilității esofagiene, dureri și senzație de arsuri epigastrice sau retrosternale, greață, vărsături agravate de decubit.

Afectarea stomacului și duodenului se manifestă prin senzație de plenitudine, greutate și dureri în regiunea epigastrică, mai ales postprandiale, greață, vărsături, inapetență, ca urmare a motilității scăzute și producerii de ulcere.

Afectarea intestinului subțire succede după frecvență afectării esofagiene. Se determină scăderea motilității, dilatarea anelor, cu stază enterală și proliferări bacteriene, elemente ce explică inapetența; dureri abdominale, vome, meteorism, încetinirea tranzitului, uneori episoade diareice și dezvoltarea unui sindrom de malabsorbție.

La nivelul colonului simptomatologia se caracterizează prin constipații persistente sau alternarea constipațiilor cu diareea, meteorism, dureri difuze în abdomen.

Interesarea hepatică este rară și se manifestă mai frecvent prin dezvoltarea unei ciroze biliare primitive la pacienții cu sindromul CREST și la cei cu forma difuză a bolii. Totodată se depistează o scădere a funcției exocrine a pancreasului.

Simptomatologia pulmonară este variabilă și nespecifică, caracterizată prin dispnee progresivă și tuse seacă, acestea constituind expresia fibrozei interstițiale difuze sau a hipertensiunii pulmonare prin leziuni proliferativ-obliterante ale arteriolelor și arterelor de calibrul mic, mai rar se întâlnesc leziuni infiltrative. O tuse deosebit de persistentă e caracteristică bolnavilor cu o evoluție îndelungată a SS, cu pneumofibroza avansată. Uneori bolnavii acuză dureri toracice legate de afectarea pleurei, care se întâlnește cu mult mai rar decât în LES și artrita reumatoidă.

Afectarea cordului se caracterizează prin diverse forme de aritmii, mai frecvent extrasistole atriale, precum și atrioventriculare, ventriculare solitare sau în grup, care nu întotdeauna dispar după tratament. Dereglările de conducere se manifestă prin bloc de ram drept sau stâng al fasciculului Hiss. Apare și dereglarea circulației coronariene. O atenție deosebită merită valvulopatiile sclerodermice mitrale, aortice sau asocierea lor, precum și prolapsul valvelor mitrale. Aceste modificări duc la apariția insuficienței cardiace.

Afectarea renală se manifestă clinic la circa 1/3 dintre bolnavi și variază de la forme acute la cronice, cu evoluție oligosimptomatică.

Nefropatia acută („rinichiul sclerodermic”) constituie o urgență reumatologică, care se întâlnește foarte rar și se caracterizează printr-o evoluție extrem de gravă, cu dezvoltarea rapidă a insuficienței renale ca urmare a unei afectări generalizate a arteriolelor și altor vase renale, cu dezvoltarea necrozilor corticale. Apare o hipertensiune arterială renală marcată, rebelă, o proteinurie progresivă, hematurie, oligurie, retinopatie și encefalopatie.

Mai evidentă s-a dovedit a fi nefropatia cronică, care decurge subclinic sau cu un tablou clinic desfășurat de glomerulonefrită, cu o hipertensiune arterială

secundară, ce poate trece în formă malignă, cu dezvoltarea insuficienței renale cronice.

Afectarea sistemului nervos este condiționată de modificările fibrotice și vasculare ale structurilor nervoase. Simptomatologia neurologică apare treptat, lent, pe parcursul a mai multor ani. Inițial patologia cerebrală se manifestă prin cefalee, senzație de greutate, amnezie și sindrom asteno-vegetativ; mai apoi apare simptomatologia organică. La unii bolnavi se dezvoltă encefalita sau meningoencefalita. Mai grave din punctul de vedere al prognosticului sunt ictusurile ischemice și hemoragice care pot fi cauza decesului.

Afectarea sistemului nervos periferic se caracterizează prin polinevrite periferice și radiculonevrite cu o evoluție trenantă.

Sistemul endocrin, de asemenea, poate fi implicat în procesul patologic, mai frecvent glanda tiroidă, gonadele și suprarenalele, mai rar – paratiroidele. Glanda tiroidă poate manifesta hipo- sau hiperfuncție, care apare pe fundalul tabloului clinic deja existent al SS, ceea ce demonstrează că sunt condiționate de patologia de bază, exprimată în formă de tiroidită autoimună. Afectarea suprarenalelor se manifestă prin semne de Addisonism (astenii generală, hiperpigmentarea tegumentelor, hipotonie). Se determină o micșorare a excreției 17-cetosteroizilor cu urina și a cortizolului în sânge. Dereglarea funcției glandelor sexuale apare în perioadele active ale procesului și în cazurile evoluției grave a bolii.

În cazurile avansate ale bolii (stadiul III), cu sclerozarea și atrofia țesuturilor, dispariția aproape totală a stratului adipos subcutanat, se dezvoltă cașexia, care poate fi agravată și de afectarea tractului digestiv. Reacția febrilă de obicei nu este pronunțată și reflectă acutizarea procesului patologic (gr. III). Însă la bolnavii cu SS se determină mai frecvent subfebrilitate sau temperatură normală.

Limfadenopatia poate fi notată în orice stadiu al bolii, însă mai frecvent se manifestă la debut și în acutizare. Sunt măriți ganglionii limfatici cervicali, axilari, cubitali și inghinali. Ei sunt indolori, mobili, elastici sau ușor indurați.

EXPLORĂRI PARACLINICE. **Hemograma** denotă modificări nespecifice. Pe măsura creșterii activității și generalizării procesului se remarcă diminuarea semnificativă a numărului de eritrocite și a valorilor hemoglobinei, determinată de componentul autoimun. În leucogramă poate fi întâlnită atât leucocitoza, cât și leucopenia. VSH este crescută și corelează cu activitatea și gradul de gravitate al bolii. Acest criteriu este destul de sensibil, putând exprima și eficacitatea tratamentului efectuat. Se poate remarca posibilitatea declanșării unei trombocitopenii moderate. În ser se evidențiază creșterea fibrinogenului, majorarea seromucoizilor și ceruloplasminei, creșterea proteinei C-reactive. Perturbări specifice se relevă în proteinogramă. Majoritatea autorilor constată hiperglobulinemie, din contul fracției alfa-2, care corelează cu gradul activității procesului.

Estimarea statusului imun în SS evidențiază perturbări în imunitatea mediată celular și umoral. Concentrația IgG și IgM crește proporțional cu activitatea procesului și la extinderea afectului.

Circulația prelungită și excesivă a IgM și IgG stimulează sinteza colagenului (K. Herrmann, 1990), elaborarea anticorpilor antinucleari specifici față de celulele endoteliale ale vaselor (S. Sollberg, I. Peltonen, 1992), provocând tulburări de microcirculație și determinând astfel specificul patogeniei SS. Se remarcă o diminuare semnificativă a titrului complementului. Un rol nu mai puțin important în acest proces le revine CIC, care în complex cu Ig se pot depozita pe pereții vaselor.

Studierea anticorpilor antinucleari este un test important în diagnosticul SS. Mai frecvent se întâlnesc anticorpii antiribonucleinproteazei, care se depistează prin imunofluorescență, fiind determinați la 41% dintre pacienți.

Anticorpii Anti-Scl-70 sunt specifici sclerodermiei de sistem forma tegumentară difuză.

Destul de frecvent (10 – 54%) se depistează anticorpi – anticardiolină, prezența lor corelând cu patologia vasculară.

Afectarea țesutului de colagen poate fi apreciată prin creșterea conținutului de oxiprolină în plasmă și în urina bolnavilor și, în special, a anticorpilor antico-lagen tip I, III, VI și antiendoteliali.

Lezarea celulelor endoteliale poate fi apreciată prin determinarea în ser a anticorpilor antiendoteliali, factorului Willebrand, activatorului tisular al plasminogenului, enzimei de conversie a angiotensinei.

Pentru confirmarea diagnosticului, în special în perioada de debut a bolii, are importanță aprecierea anticorpilor specifici: anticorpilor antinucleari tipici pentru sclerodermie (IFT pe celule Hep-2 pozitive în > 95%): anti-DNS-topoizomeraza-I, anti-Centromer, anti-Fibrillarîn, anti-Th (To), anti-RNS I, II și III, anti-Pm Scl, anti-Ul-nRNP, anti-Ku.

Anomaliile arteriolare și capilare pot fi vizualizate prin arteriografie, capilaroscopie, biopsia pielii etc. La arteriografia membrelor superioare și inferioare se depistează modificări preponderente în regiunile distale ale degetelor cu neregularități ale peretelui arterial și uneori obstrucția completă a lumenului.

Capilaroscopia evidențiază o reducere a numărului de anse circulare, iar cele restante sunt distorsionate și lărgite. Capilarele sunt foarte mici, subțiri, iar circulația prin ele este încetinită sau lipsește.

Efectuând bulboscopia cu cercetarea capilarelor conjunctivei, se depistează dereglări ale microcirculației, manifestate prin încetinirea fluxului sangvin și modificări ale rețelei arteriocapilare-venoase conjunctivale.

Prin metode radioizotopice de cercetare a microcirculației în diferite organe și țesuturi se depistează modificări, caracterizate prin scăderea circulației periferice în urma alterării vasculare și a sindromului Raynaud generalizat.

La examinarea morfologică a pielii se obține o informație amplă despre leziunile de ordin inflamator, starea țesutului conjunctiv, tipul și gradul de afectare a vaselor: leziuni inflamatorii în derm și hipoderm, infiltrație perivasculară cu mononucleare, exces de colagen cu reducerea simultană a țesutului elastic și dezorganizarea fibrelor de colagen. Se remarcă, de asemenea, reducerea numerică a

foliculilor pilosebacei și dispariția lor, se determină spasmul arterial. Vasculitele se manifestă prin endovasculită, panvasculită și perivasculită, sunt prezente zone de scleroză. Patologia vasculară și a țesutului conjunctiv se evidențiază morfologic chiar în stadiile incipiente ale SS, fiind suficient de exprimată, ceea ce confirmă agresivitatea procesului patologic.

Prin metoda de radioindicare cu Albumină-Iod¹³¹ se depistează micșorarea volumului patului circulator pulmonar nu numai în prezența pneumofibrozei, ci chiar și în stadiile precoce, fără semne de fibroză pulmonară. Aceasta mărturiște despre existența unei stări spastice funcționale a vaselor pulmonare, analogice sindromului Raynaud periferic. Acest fenomen se observă și în alte organe, inclusiv cord, ceea ce se confirmă prin scintigrafia acestui organ.

Examenul radiologic relevă semne de artrită (poliartrită) a articulațiilor mici, de obicei fără modificări distructive și numai la unii bolnavi se depistează eroziuni osoase. E caracteristică osteoporoza difuză de diferit grad, preponderent epifizară. Mult mai frecvente sunt leziunile litice ale ultimei falange, uneori cu resorbția acesteia. Prin examen radiologic se depistează, de asemenea, depunerile calcare în țesutul subcutanat la nivelul falangelor distale și periarticulare.

Examenul radiologic al pulmonilor este sugestiv în fazele tardive ale bolii și indică semne ale unui proces interstițial, preponderent în regiunile bazale, manifestate prin accentuarea desenului pulmonar și deformarea lui. În cazul unei pneumofibroze avansate are loc o restructurare a țesutului pulmonar, reprezentată radiologic de benzi reticulare de la hil spre bază cu chisturi aeriene pe fundalul emfizemului pulmonar (tabloul radiologic de „fagure de miere”).

Prin bronhografie se depistează bronșiectazii, lobii inferiori ai pulmonilor sunt ratatinați, iar bronhiile apar comprimate, pe alocuri dilatate și rigide.

Spirografia evidențiază dereglări respiratorii preponderent tip restrictiv: micșorarea CVP, micșorarea CPT, scăderea volumului rezidual (VR). Dereglări de tip obstructiv se întâlnesc rar. Hipertensiunea pulmonară poate fi depistată radiologic (proeminarea arcului pulmonar), electrocardiografic (semne de cord pulmonar), ecocardiografic, prin examenul Doppler (cresc gradientii presionali în ventriculul drept și artera pulmonară) și prin cateterizarea cordului cu măsurarea presiunii în artera pulmonară.

Cercetările electrocardiografice evidențiază la nivelul cordului următoarele modificări: micșorarea complexelor QRS, creșterea duratei sistolei electrice a cordului, dereglări ale proceselor de repolarizare, dereglări de ritm și de conducere.

Ecocardiografia furnizează o informație amplă despre modificările structural-funcționale ale cordului, inclusiv ale aparatului valvular, endocardului și pericardului: micșorarea contractilității miocardului cu apariția zonelor de hipochinezie sau chiar achinezie, ca o expresie a cardiosclerozei difuze sau focale; dilatarea camerelor cordului – consecință a afectării grave a miocardului; hipertrofia ventriculară dreaptă, legată de hipertensiunea pulmonară și dezvoltarea cordului pulmonar cronic; hipertrofia ventriculară stângă, condiționată de cardioscleroza

sclerodermică sau de hipertensiunea arterială renală; endocardita fibroplastică; valvulopatii sclerodermice, prolaps mitral; îngroșarea, fibrozarea sau sclerozarea foițelor pericardului; acumularea de lichid în pericard; depuneri fibrinoase și de aderențe în pericard.

Examenul radio- și electrochimigrafic evidențiază ștergerea contururilor croșetelor ventriculare sau deformarea ramurilor lor sistolice și/sau diastolice, scăderea amplitudinii pulsatile până la o adinamie totală, fapt care indică prezența, gradul și localizarea cardiosclerozei.

Afectarea esofagului este vizibilă radiologic, unde apare ca un tub larg cu diminuarea undelor peristaltice, uneori rigiditate totală (aspect de tub de sticlă). Masa de contrast trece prin esofagul hipo- sau atonic, supunându-se doar forței de gravitație, reținându-se în el timp îndelungat.

Monometria esofagiană relevă scăderea presiunii la nivelul sfincterilor și tonusului esofagului.

Radiochimografia esofagului relevă scăderea motilității, dilatarea și rigiditatea părții inferioare a lui. Ultimele două metode sunt mai sensibile și pot fi aplicate în fazele inițiale ale SS.

Prin examen endoscopic se depistează tabloul unei esofagite, reflux gastro-esofagian, ulceratii esofagiene și cicatrice refractile, iar prin biopsie – modificări inflamatorii nespecifice. Efectuând examenul radiologic al stomacului, se depistează atonia, ptoza și dilatarea lui. Radiografia cu pasaj a intestinelor și irigoscopia determină: încetinirea pasajului masei baritate, dilatarea intestinului subțire și intestinului gros, alternarea sectoarelor dilatate și celor îngustate, diverticuli și uneori tabloul unei pseudoocluzii sau perforații intestinale.

În apariția sindromului de malabsorbție coprograma determină: steatoree, creatoree și amiloree.

Sindromul de malabsorbție se mai caracterizează prin: hipoproteinemie, hipalbuminemie, hipocolesterolemie, hipoglicemie, scăderea valorilor serice de Fe^{2+} , Ca^{2+} , Cl^{-} .

La examinarea rinichilor se evidențiază o gamă întreagă de modificări: proteinurie, eritrociturie, leucociturie, cilindrurie, reducerea fluxului sangvin și a filtrației glomerulare, sporirea cantității de uree și creatinină în ser etc. Aceste modificări variază în funcție de caracterul patologiei renale, fiind mai pronunțate în SS acută (criza renală sclerodermică) și mai puțin evidente în varianta cronică, cu o insuficiență renală de divers grad.

Scintigrafia renală și renografia cu izotopi evidențiază scăderea capacității de captare, precum și a proceselor de secreție și excreție renală.

EVOLUȚIE. După evoluția sa SS se divizează în 3 variante: acută (relativ rar întâlnită), subacută și cronică.

Varianta cronică se caracterizează printr-o progresare lentă a dereglărilor vasomotorii de tipul sindromului Raynaud și tulburărilor trofice cauzate de el, care pot fi unicul semn al bolii pe parcursul câtorva ani. Ulterior sindromul Raynaud prevalează în tabloul clinic în paralel cu modificările indurative ale pielii și țesu-

turilor periarticulare, dezvoltarea contracturilor, osteolizei, calcinozei și afectarea lent-progresivă a organelor interne.

Indicii de laborator deseori sunt în limitele normei, cu excepția perioadelor de acutizare, când are loc o creștere moderată a VSH (20 – 30 mm/oră), uneori leucocitoză. E caracteristică hipergamaglobulinemia, prezența anticorpilor anti-centromeri; la unii bolnavi – factorul reumatoid în titre mici.

Examenul histologic al pielii confirmă predominarea modificărilor fibrosclerotice și distrofice răspândite.

Varianta subacută se caracterizează prin prezența unui edem dur, cu indurație ulterioară a tegumentelor, poliartritei recidivante (uneori de tipul celei reumatoide), polimiozitei, poliserozitelor și patologiei viscerale (pneumoscleroză, cardioscleroză, esofagită sclerodermică, duodenită, mai rar afectare renală de tipul glomerulonefritei cronice).

În această variantă testele de laborator reflectă o activitate înaltă a procesului patologic – este majorat VSH (30 – 40 mm/oră, uneori și mai mult), se poate dezvolta anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Sunt caracteristice testele de inflamație (hipergamaglobulinemia, anticorpii antinucleari și factorul reumatoid). La examenul histologic, paralel cu procesele fibrotice și de dezorganizare a țesutului conjunctiv, se depistează și un component „exsudativ”, o reacție celulară moderată, uneori fenomene de vasculită productivă și trombovasculită.

Sclerodermia acută se manifestă atât printr-o progresare neobișnuit de rapidă a fibrozei tegumentelor, țesuturilor subcutanate și viscerelor, cât și a patologiei vasculare, ducând în 1 – 2 ani la sfârșit letal.

Desori are loc o nefropatie acută – rinichi sclerodermic adevărat. De regulă, sunt pronunțate unele semne generale ale bolii, ca astenia generală progresivă, scăderea ponderală pronunțată (cu 20 kg și mai mult), dereglări trofice etc.

Patologia vasculară se caracterizează preponderent prin modificări necrotice, în timp ce sindromul Raynaud poate fi șters sau chiar lipsește.

La unii bolnavi se observă majorarea VSH, proteinei C-reactive, fibrinogenului, modificări imunologice – anticorpi antitopoizomeraza I (anti-Scl-70).

În conformitate cu datele clinice și de laborator se diferențiază **3 grade de activitate**: I – minimă; II – moderată și III – maximă.

Gradul I de activitate este caracteristic evoluției cronice a SS, cu predominarea modificărilor fibrosclerotice, distrofice și funcționale; indicii de laborator fiind puțin deviați de la valorile normale (VSH \leq 20 mm/oră; gama-globulinele \leq 25%).

Gradul II de activitate se caracterizează prin modificări fibrotice cu predominarea celor proliferative (indurație tegumentară, poliartrită indurativ-proliferativă, pleurezie adezivă, miocardită și cardioscleroză, esofagită sclerodermică, duodenită etc.); indicii testelor de laborator ce indică un proces inflamator fiind moderat crescuți (VSH \geq 20 – 35 mm/oră, gama-globulinemia \geq 25 – 30%).

Gradul III de activitate se caracterizează prin febră (de obicei puțin specifică pentru SS) și alte semne generale; modificări inflamatorii exsudative interstițiale și vasculare de tipul edemului indurativ, uneori eritemului lupic și capilaritei, poliartritei exsudative, pleureziei, pneumoniei interstițiale, miocarditei, duodenitei, patologiei renale (nefropatiei sclerodermice); indicii de laborator: VSH mai mult de 35 mm/oră; fibrinogenul depășește 5,0 g/l; hipergamaglobulinemia depășește 30%, se depistează factorul reumatoid și antinuclear, uneori LE-celule.

DIAGNOSTIC. Asociația Americană de Reumatologie (ARA) a propus următoarele criterii de diagnostic, care includ 97% de sensibilitate și 98% de specificitate:

Criteriul major – reprezentat de scleroza difuză proximală, caracterizată prin îngroșarea și indurația tegumentelor (afectarea sclerodermică a pielii);

Criteriile minore includ:

- sclerodactilia;
- ulcerații și cicatrice atrofile la vârful degetelor sau scurtarea falangelor distale (osteoliza);
- fibroza bazală pulmonară bilaterală.

Diagnosticul se consideră corect dacă este prezent criteriul major sau cel puțin două criterii minore.

V. Nasonova, N. Guseva și al. au propus următoarele criterii de diagnostic al sclerodermiei, divizându-le în criterii de bază și suplimentare.

Criteriile de bază:

- afectarea sclerodermică a pielii;
- sindromul Raynaud, ulcerații (cicatrice digitale);
- sindromul musculoarticular (cu contracturi);
- osteoliză;
- calcinoză;
- pneumofibroză bazală;
- cardioscleroza focală;
- afectarea sclerodermică a tractului gastrointestinal;
- nefropatia sclerodermică acută;
- prezența anticorpilor antinucleari specifici (antiribonucleoproteină; anti-topoizomeraza I și anticentromer);
- modificări caracteristice depistate prin capilaroscopie.

Criteriile suplimentare:

- hiperpigmentația pielii;
- telangiectazii;
- dereglări trofice;
- poliartralгии;
- polimialgii/polimiozită;
- poliserozită (mai frecvent adezivă);
- nefropatie cronică;
- polinevrită, trigeminită;

- pierdere ponderală (mai mult de 10 kg);
- accelerarea VSH (≥ 20 mm/oră);
- hiperproteinemie (85 g/l);
- hipergamaglobulinemie (23%);
- prezența anticorpilor anti-ADN sau a factorului antinuclear;
- prezența factorului reumatoid.

Pentru stabilirea diagnosticului de SS e necesară prezența a 3 criterii de bază sau asocierea unui criteriu de bază (afectarea sclerodermică a pielii, osteoliza falangelor distale sau afectarea sclerodermică specifică a tractului gastrointestinal) cu 3 sau mai multe criterii suplimentare. Biopsia tegumentară din zonele de mare susceptibilitate clinică poate fi de mare ajutor.

PROGNOSTIC. Prognosticul în SS este determinat de forma clinică și caracterul evoluției bolii.

După Scott Robertson (1996), rata de supraviețuire a pacienților cu sclerodermie constituie 60% până la 5 ani de boală și 42% până la 10 ani. Pacienții cu sindromul CREST au o rată de supraviețuire mai înaltă decât cei cu boala difuză: 85% și 50%, respectiv la durata bolii de 5 ani și 71% și 28% – peste 10 ani.

În funcție de evoluția bolii N. G. Guseva (1993) aduce următoarele date:

- în varianta acută 80% dintre bolnavi decedază în primii 2 ani de boală, iar la 5 ani – 100%;
- la o evoluție subacută rata de supraviețuire mai mult de 5 ani este de 73%, mai mult de 15 ani – 50%;
- pentru evoluția cronică este caracteristic un prognostic favorabil cu o supraviețuire peste 10 – 15 ani la 84 – 88% dintre bolnavi.

O mare importanță pentru prognostic comportă sexul, vârsta la debutul bolii, prezența visceritelor, fiind mai nefavorabil sexul masculin, extinderea afectării cutanate (în special cea a trunchiului), implicarea rinichilor, cordului sau pulmonilor.

În urma unui diagnostic precoce și efectuării la timp a tratamentului adecvat prognosticul bolnavilor cu SS se ameliorează considerabil.

TRATAMENT.

Tratamentul și profilaxia complicațiilor vasculare. Tuturor pacienților le este interzis fumatul, băuturile alcoolice, cafeaua, suprarăcelile, medicamentele vasoconstrictoare (betablocantele etc.).

Sindromul vasospastic (s.Raynaud) se tratează prin administrarea vasodilatatoarelor și antiagregantelor. Se recomandă blocante ale canalelor de calciu (nifedipina – 10-20 mg 3 ori/zi; diltiazem, amlodipin, nicardipin, felodipin); α -adrenoblocante (prazosin, 1-2 mg, 2-4 ori/zi), blocante ale receptorilor angiotensinergici AT₁ – (losartan-50-100 mg/zi în 2 prize).

Prostaglandinele (alprostadil, vazaprostan, prostaciclina). S-a constatat că aceste preparate sunt efective în afecțiunile vasculare periferice, cerebrale și coronariene. Ele produc un șir de efecte: micșorează agregarea plachetelor, crește plasticitatea eritrocitelor și activitatea fibrinolică cu ameliorarea microcirculați-

ei, au efect antioxidant. Efectul terapeutic se manifestă prin micșorarea durerilor, cicatrizarea ulcerelor trofice, remisiunea arteritei obliterante etc. Se indică intravenos perfuzie câte 10-20 mg în 250-500 ml de soluție izotonică de clorură de sodiu, până la 20 de perfuzii la o cură de tratament. Reacțiile adverse: micșorarea bruscă a TA, diaree, dureri pe parcursul venei în care se face perfuzia.

Antiagregantele, preparate care prin diferite căi influențează adeziunea și agregarea trombocitelor, indusă de lezarea endoteliului cu inhibiția de formare a trombusului și prin aceasta ameliorează microcirculația.

Pentoxifilina (trental, agapurin, pentilin) se prescrie per os câte 600-1200 mg/zi; intravenos – 200-300 mg/zi; perfuzii cu 250-500 ml de soluție de 5% glucoză sau cu soluție fiziologică. Dipiridamolul (Curantil, Persantin) se prescrie câte 150-225 mg/zi per os sau intravenos;

Anticoagulantele. Preparatele principale ale acestei grupe sunt heparina și heparinele cu masă moleculară mică (Nadroparina, Dalteparina, Reviparina, Enoxiparina). Ele se indică în cazul unei tendințe spre hipercoagulare, în prezența microtrombusurilor, pericolului dezvoltării sindromului CID. Se administrează heparină – 5000 UI \times 4 ori/zi subcutan; fraxiparină – 0,3 ml subcutan o dată / zi, (10-14 zile și mai mult) sub controlul timpului de coagulare și sângerare. Fenilînă se prescrie câte 30 mg/zi, varfarină – 1mg/zi, sincumar – 1-6 mg/zi. Ele se administrează în doze mici, sub controlul protrombinei.

Antifibroticele. În tratamentul antifibrotic, ca tratament de fond, este recomandată **D-penicilamina (Cuprenil)**, preparat cu acțiune polivalentă: inhibă sinteza și maturizarea colagenului, sporește sinteza fibronectinei și colagenului solubil).

Analiza retrospectivă a demonstrat că D-penicilamina, administrată în doze mari pentru o perioadă îndelungată, îmbunătățește starea pielii afectate și micșorează incidența noilor afectări viscerale, în special a celor renale, și îmbunătățește supraviețuirea pacienților comparativ cu cei ce au primit o altă medicație. Însă, există și opinii despre eficacitatea modestă a D-penicilaminei.

Tratamentul se începe cu 250 mg/zi timp îndelungat; doza maximă – 750-1500 mg/zi cu scădere treptat până la 250-300 mg/zi. În cazul lipsei de efect curativ după 6 luni de tratament preparatul se suspendează. Cele mai frecvente reacții adverse sunt: diverse afectări gastrointestinale, leucopenia, trombocitopenia, anemia, febra, proteinuria, hematuria. Tratamentul este puțin eficient în doze mici și în stadiile avansate ale bolii, fiind contraindicat în insuficiența renală și hepatică. Dacă D-penicilamina este inefficientă sau apar complicații, ea se suspendează și poate fi înlocuită cu colchicină, remediu care interferează încorporarea prolinei în colagen, blocându-i sinteza (doza diurnă pentru maturi – 1 mg/zi, 5 zile pe săptămână, timp de 6 – 12 luni).

Madecazolul – inhibă sinteza colagenului și altor componente ale țesutului conjunctiv, stabilizează membrana lizozomală, posedă efecte antifibrotice moderate. Posologie: 30 mg/zi per os timp de 3 – 6 luni.

Preparatele enzimatic. Lidaza (**Hialuronidaza**) - dezintegrează acidul hialuronic. Se fac cure repetate (10-15 inj. s/c câte 64 UN) cu interval de 2 - 3 luni. Ronidaza se aplică pe locurile tegumentare afectate timp de 15-60 zile. Aceste preparate sunt contraindicate în caz de tumori maligne, tuberculoză, boli infecțioase. Pot fi folosite local cu dimexid și în electroforeză.

Glucocorticoizii. Tratamentul antiinflamator include glucocorticoizii: prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă, dexametasonă, flosteron. Glucocorticoizii se indică în evoluția acută, subacută, în perioada de acutizare a SS cronice și în stadiul precoce al bolii.

Glucocorticoizii nu conduc la micșorarea sclerozei sistemice deja existente. Utilizarea lor este limitată în Overlap cu scleroză sistemică. Cure scurte cu doze mici de glucocorticoizi au beneficiu paliativ în artralgiile și mialgiile sclerodermiei edematoase și în afectările tendinoase. Prednisolonul se administrează câte 15-20 mg/zi, cu micșorarea treptată a dozei diurne, până la cea care permite stabilizarea procesului. În caz de activitate minimă a procesului și evoluție cronică corticosteroizii nu se administrează.

Citostaticele sunt preparate recomandate în terapia de fond, folosind efectul lor imunosupresiv.

Ciclofosfamida se prescrie câte 100-200 mg/zi. Contraindicațiile sunt: graviditatea, lactația, afecțiunile hepatice și renale severe. După obținerea efectului clinic se administrează doze de întreținere ($\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ din doza incipientă) timp îndelungat (2-3 luni - 1 an). Reacțiile adverse: grețuri, vome, anemie, leucopenie, trombocitopenie, cefalee, acutizarea focarelor de infecție cronică etc.

Metotrexatul se administrează câte 5-7,5 mg, mai rar 10-12 mg pe săptămână. Efectul clinic începe la a 2-a - a 3-a săptămână. Doza de întreținere este de 2,5 - 5,0 mg / săptămână timp îndelungat (până la 1 an și mai mult).

Pot fi recomandate și alte preparate-clorbutin, ciclosporina, azatioprina.

Unii autori recomandă **globulina antitimocitară, timopentina și FK-506.**

Alte metode de tratament. Proprietăți imunomodulatorii au: hemosorbția, plasmafereza, plasmafiltrația, laseroterapia intravenoasă.

Se folosește administrarea uleiurilor vegetale din fructe de avocado și soia, timp de 6-9 luni. Efectiv este preparatul **POLIJEN** (compus din uleiuri vegetale, vitamine, micro-și macroelemente, aminoacizi, polen de flori, lăptișorul de matcă), care se prescrie câte o capsulă pe zi sau peste o zi timp de 2-3 săptămâni.

Se fac aplicații locale cu dimexid de 30-50% pe 30-40 min câte 20-30 de aplicații în cure repetate cu intervale de 2-3 luni.

Pot fi folosite și alte metode de tratament simptomatic în funcție de visceropatie. Gimnastica curativă, masajul, reflexoterapia, fizioterapia, balneoterapia ameliorează considerabil starea pacienților.

Balneoterapia este indicată în lipsa activității procesului, preponderent în evoluția cronică (băile sulfuroase, carbogazoase, de rodon).

Profilaxia SDS include depistarea factorilor de risc și a persoanelor cu pericol de îmbolnăvire, precum și efectuarea activă a profilaxiei secundare în acutizarea procesului.

Bibliografie

1. Babiuc C., Juc V., Dumbrava V., *Sclerodermia sistemică*. Elaborare metodică. Chișinău, 2000.
2. Babiuc C., Juc V., Popa S., *Afectarea tractului digestiv în sclerodermia sistemică progresivă*. Conferința internațională „Gastroenterologie – actualități și specific autohton”, Chișinău, 2001.
3. Blak C.M., *General approach to the treatment of scleroderma*. UpToDate, 2002;10;1.
4. Bolster M.B., Silver R.M., *Assessment and management of scleroderma lung disease*. Curr Opin Rheumatol 11:543, 2001.
5. Groppa L., *Actualități în medicina internă*. Chișinău 2006, p. 82-103.
6. Seibold J.R., Clements P.J., Furst D.E., et al., *Safety and pharmacokinetics of recombinant human relaxin in systemic sclerosis*. J Rheumatol 25:302, 2000.
7. Silver R.H., Warrick J.H., Kinsella M.B., et al., *Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease*. J Rheumatol 20:838, 1999.
8. Tudor A., *Scleroza sistemică. Sclerodermia*. București, 2000, 181 p.
9. Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R., et al., *Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study*. Ann Intern Med 120:199, 2000.
10. Vanden W., *Immunoregulation of autoimmune diseases*. Hum Immunol 2006, Jun, 67(6), 446-453.
11. Wigley F.M., Korn J.H., Csuka M.E., et al., *Oral iloprost in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study*. Arthritis Rheum 41:670, 2002.
12. Алекперов Р. Т., *Лечение системной склеродермии*. РМЖ, 2002; 10(22):1035.
13. Мазуров В.И., *Системная склеродермия*. В „Клиническая ревматология”. Санкт-Петербург, 2001, с.223-251.
14. Насонова В.А., Насонов Е.Л., *Системная склеродермия*. В „Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний”. М., 2003, с. 181-189.

DERMATOMIOZITA/POLIMIOZITA

Dermatomiozita (DM) – reprezintă o miopatie inflamatorie nesupurativă idiopatică, caracterizată prin modificări inflamatorii și degenerative ale mușchilor scheletici și ale pielii, cauzând în final atrofie și contracturi musculare. La 25–30% dintre bolnavi sindromul cutanat este absent; în aceste cazuri boala este definită ca polimiozită (PM). Conform ultimei clasificări internaționale (1992) DM este considerată boală de sistem a țesutului conjunctiv.

Prima dată DM a fost descrisă de E. Wagner în 1863, ulterior de P. Hepp și H. Unverricht (1887)

Incidența DM este de 2–10 cazuri la un milion de locuitori. Vârstele de incidență maximă sunt între 10 – 14 ani. La vârsta tânără DM apare mai frecvent la femei, iar la vârstele înaintate este întâlnită cu frecvență egală la ambele sexe. DM/PM este răspândită în toate zonele geografice și climaterice de pe planetă. După frecvență ocupă al treilea loc între toate maladiile de sistem.

Există opinii că majorarea incidenței DM/PM în ultimul deceniu este în funcție de creșterea numărului alergenilor, a frecvenței neoplasmelor și diagnosticării corecte a acestei maladii.

ETIOLOGIA DM/PM nu este elucidată definitiv. Se discută rolul factorilor infecțioși (virali, toxoplasma), genetici, imuni și ai ischemiei vasculare, fără ca aceștia să se excludă reciproc.

1. Factorii infecțioși. Dintre numeroasele ipoteze rămân actuale infecția virală și infectarea cu toxoplasme. Se presupune acțiunea îndelungată și persistentă a agentului patogen. Există 3 căi de acțiune a virusului: 1) lezarea directă a țesutului muscular; 2) prin răspuns imun la antigenii virali, exprimați pe suprafața fibrelor musculare; 3) mimicria antigenică, care se manifestă prin prezența anticorpilor încrucișați cu formarea ulterioară a complexelor imune.

Se presupune persistența virusului Coxsackie, picornovirusurilor, Herpes-Zoster, gripal, rubeolei etc.

În mai multe cazuri de DM/PM în nucleul și citoplasma celulelor musculare au fost depistate incluziuni „virale” de tip filamentos similare virionilor de mixovirus, lipsite de anvelopă sau de tip tubuloreticular, asemănându-se prin formă și conținut cu ARN nucleocapsidelor de mixovirus. Se cunoaște că boala debutează în cursul epidemiilor de gripă sau de rujeolă, iar miozita acută benignă a copiilor apare ca o consecință a infecției cu virusul gripal A sau B.

Virusul Coxsackie (tipurile A2, A9 și B) a fost izolat din mușchii bolnavilor cu DM/PM infantilă. În formele acute au fost observate incluziuni cristaline, agregate de picornavirusul de tipul Coxsackie.

În prezent se folosesc eficient ca model experimental la șoareci DM declanșată de virusul Cocksackie. A fost confirmat tropismul acestui virus la țesutul muscular. În privința diferitelor picornavirusuri în experiment a fost estimată conexiunea miozitei cu antigenul j_0-1 .

Cu toate aceste observații, etiologia virală a DM/PM nu este dovedită definitiv.

Rolul toxoplasmei în DM/PM este presupus prin faptul că anticorpul la *Toxoplasma gondii* se depistează la bolnavii cu PM, concomitent cu hipergamaglobulinemia (IgM), sugerând o infecție recentă sau reactivarea ei. Totuși, nu este clar dacă toxoplasma stimulează dezvoltarea PM/DM și dacă ea are acțiune directă în patogenia bolii.

2. Factorul genetic indiscutabil joacă rolul principal în dezvoltarea DM/PM, similar participării lui în patogenia altor maladii de sistem. Este vorba de existența predispoziției ereditare la boală, care se realizează în complex cu diferiți factori exo- și endogeni (de mediu, infecțioși, imuni, endocrini etc.)

Există investigații imunogenetice speciale, ce confirmă asocierea PM/DM cu antigenii complexului major de histocompatibilitate. Se menționează detectarea asocierii PM/DM cu HLA-B8, B14 și DR3 la populația europeană și asocieri cu B7 și DRW6 la negrii. S-a demonstrat conexiunea între antigenul j_0-1 și HLA-DR3. Totodată, există, probabil, un fond imunogenetic de predispoziție morbidă identificat prin HLA-DR4; DR5 și DR7 și HLA-B8 și DR3 pentru DM infantilă și HLA-B14 pentru boala adultului. Unele studii au determinat HLA-B8 și la adulții cu PM, sugerând că boala este unică, indiferent de vârsta la care se manifestă.

Există și dovezi indirecte în ceea ce privește implicațiile factorului genetic în dezvoltarea DM. Acestea sunt: agregarea familială a DM, depistarea PM/DM la gemeni, apariția altor boli reumatice la rudele pacienților cu DM/PM.

3. Teoria imună. Implicarea mecanismelor imune în producerea DM/PM este sugerată de mai multe fapte: asocierea bolilor din cadrul acestui complex cu alte boli de sistem, cu crioglobulinemia, hipergamaglobulinemia, prezența complexelor imune circulante și depozitarea IgM, IgG și C3 în vasele din mușchii scheletici și mai ales marea varietate de autoanticorpi puși în evidență prin diferite tehnici (antimiozină, antimioglobină). La mulți bolnavi se depistează autoanticorpi circulanți, unii întâlnindu-se și în alte boli reumatice, iar alții numai în PM/DM. Dintre cei comuni și altor maladii putem menționa anti-SS-A (R_0) și anti-SS-B (α_0), care sunt prezenți și în sclerodermie, lupusul eritematos de sistem, sindromul Sjögren; anticorpul anticentromeri, anti-Scl 70, anti-PM, anti-K4 se întâlnesc în sclerodermie; iar anticorpul anti-Sm și anti-nRNP - lupus și respectiv în boala mixtă a țesutului conjunctiv.

În DM/PM se întâlnesc câteva tipuri de anticorpi specifici (denumiți j_0-1 , și PL 7) cu acțiune față de anumite enzime (histidil-tRNA-sintetaza și respectiv treonil-tRNA-sintetaza). Acestor anticorpi li s-a determinat o încrucișare cu structuri antigenice din capsida proteică a unor virusuri.

Rolul acestor anticorpi nu este pe deplin clar, ei fiind implicați în procesul patologic ca atare sau sunt numai martori ai inflamației musculare.

Aproximativ la ½ din pacienți PM/DM evoluează după o insolitație, suprarăceală, stres emoțional, vaccinare și sensibilizare la unele medicamente (peniciline, sulfanilamide, aminazină, insulină, vitamine). O astfel de conexiune cu factorii predispozanți și provocatori ai bolii se constată la debutul acut al DM/PM.

CLASIFICAREA MIOPATIILOR INFLAMATORII

I. Miopatiile inflamatorii idiopatice:

- Tip I – Polimiozita primară idiopatică
- Tip II – Dermatomiozita primară idiopatică
- Tip III – Dermatomiozita juvenilă
- Tip IV – DM/PM neoplazică
- Tip V – DM/PM în cadrul bolilor difuze de colagen
- Tip VI – Miozita cu corpi de incluziune

II. Alte forme de miopatii:

- Miozita cu eozinofile
- Miozita osifiantă
- Miozita focală localizată
- Miozita gigantocelulară

III. Miozitele infecțioase :

- Virale (Coxsackie, ECHO-virus, influenzae, HIV)
- Bacteriene (streptococ, stafilococ, clostridium)
- Parazitare (toxoplasma, trichinela)

IV. Miopatiile toxice și iatrogene:

- alcoolul, clorochina, hidralazina, colchicina, corticosteroizii, D-penicilamina, sinvastatina, zidovudinul și al.

CLASIFICAREA (după Callen, 1983)

1. Polimiozita;
2. Dermatomiozita:
 - a. Fără tumori maligne;
 - b. Asociată cu tumori maligne;
3. Dermatomiozita infantilă
4. Miozita intricată cu alte boli de sistem.

PATOGENIE. În evoluția DM/PM rolul principal îl are predispoziția genetică, acțiunea infecțiilor virale și dereglările imunității celulare și umorale. Au fost depistați anticorpi antinucleari, complexe imune circulante și fixate, majorarea imunoglobulinelor serice, un dezechilibru dintre populația limfocitelor T și B, efectul citotoxic al limfocitelor asupra fibrelor musculare.

Rolul imunității celulare în dezvoltarea PM/DM se argumentează prin:

1. infiltrația limfoidă a mușchilor, preponderent cu limfocite T-helper;
2. la expunere cu antigen muscular a limfocitelor la bolnavii de DM/PM are loc blasttransformarea lor și intensificarea producerii factorului macrofagal-inhibitor;
3. în PM/DM limfocitele au acțiune citotoxică față de celulele musculare în comparație cu limfocitele de control;
4. limfocitele produc limfotoxină, o substanță ce dereglează metabolismul muscular și un alt factor special, care inhibă ionii de calciu, ceea ce dereglează contracția mușchiului;
5. limfocitele animalelor cu DM experimentală au acțiune citotoxică asupra mușchilor scheletici.

De menționat că nu toate cele expuse sunt strict specifice pentru DM/PM. Ele pot fi determinate și în miozitele virale. Date recente au demonstrat semnificația mononuclearelor în deteriorarea fibroblaștilor din derm și, deci, participarea lor în afectarea țesutului conjunctiv.

Răspunsul imun în această maladie este influențat de anticorpii antinucleari precipitanți, antimusculari, antimiozină, antimioglobulină, anticitoscheletici și complexe imune circulante sau fixate pe endoteliu.

Se consideră mai specifici anti- j_0 -1 anticorpii, care se depistează în 23% cazuri de DM/PM și în nici un caz de LES sau sclerodermie sistemică.

S-a observat că la pacienții anti- j_0 -1 pozitivi mai frecvent se întâlnește afectarea interstițială a pulmonilor și asocierea cu HLA-DR3 și DRW6.

Anticorpii Mi-2 se determină la 25% dintre pacienții cu DM (mai rar în lipsa schimbărilor cutanate) și nu se depistează în alte maladii de sistem.

Așadar, anti-Mi-2 este caracteristic pentru DM, anti- j_0 -1 – pentru PM și anti-PM-1 pentru Overlap-sindromul DM/PM asociat cu sclerodermie sistemică.

În cazul DM s-a constatat o alterare constantă a capilarelor musculare ca o manifestare precoce, care este asociată cu ischemie musculară generatoare de microinfarcte, pierdere locală a miofibrilelor și atrofie perifasciculară, toate caracteristice bolnavilor cu DM.

Complexele imune circulante (CIC) au fost depistate în peretele vascular la copii cu DM și vasculită sistemică. CIC reprezintă un test de laborator caracteristic activității procesului patologic și corelează cu alți indici ai activității și dereglărilor imune. Analiza retrospectivă a decelat la pacienții CIC-pozitivi necesitatea în doze de prednisolon de 2 ori mai mari, față de cei CIC-negativi. Datele respective indică semnificația de diagnostic și de prognostic a CIC în această afecțiune.

Rolul patogenetic al CIC în contextul interacțiunii lor cu Fc-receptorii limfocitelor generează hiperproducția imunoglobulinelor, majorarea nivelului CIC (cerc vicios) și eliminarea limfocitelor, ce produc inflamația și leziunea mușchilor. Depunerea complexelor imune în țesuturi (mușchi, piele, vase etc.) provoacă inflamație imunocomplexă.

MORFOPATOLOGIE. Modificările morfopatologice apar în musculatura scheletică, în mușchii faringieni, laringieni, diafragmali, oculari, toracici. Mușchii devin pali-gălbui, edemațiați, cu focare de calcinoză. La examen microscopic se depistează permanent modificări distrofice ale fibrelor musculare, dispăre striația transversală, se micșorează conținutul de glicogen, scade brusc activitatea unui șir de fermenți (fig. 1). Multe fibre musculare sunt necrozate. În aceste focare se observă sedimentarea calciului sub formă de granule mici. În stroma conjunctivă a mușchilor, antrenată în proces în mod secundar, se dezvoltă edemul și reacția inflamatorie. În infiltrat predomină limfocitele, macrofagele și plasmocitele. Acumulările de limfocite și macrofage sunt deosebit de pronunțate pe parcursul microvaselor. În endoteliul capilar se observă proliferare și descumare, până la obstrucția completă a lumenului.

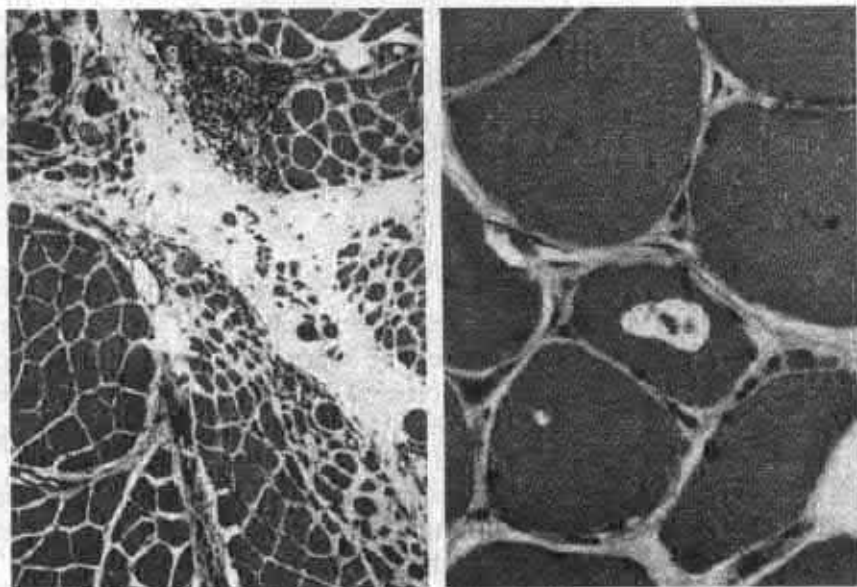


Fig. 1. Se evidențiază modificări distrofice ale fibrelor musculare, dispariția striației transversale, focare de necroză a miofibrilelor cu infiltrația de limfocite

La cercetarea anatomopatologică și biopsică a miocardului sunt determinate modificări în marea majoritate asemănătoare cu cele observate în musculatura scheletică. Acestea reprezintă infiltrația mononucleară, uneori necroza și atrofia fasciculelor musculare. Se determină la fel fibroză (nu este legată de ocluzia coronariană) specifică și SDS, dar mai puțin exprimată. Geneza acestor modificări se definește prin existența miocarditei; posibil, într-o măsură mai mică, de modificările ischemice din vasele de calibru mic, analogic modificărilor microcirculatorii în SDS. Pentru notarea acestei patologii deseori se utilizează termenul „cardiopatie polimiozitică”.

În pulmon se determină fibroză alveolo-septală, infiltrație mononucleară interstițială, preponderent cu limfocite, mai puțin cu mononucleare mari și celule plasmatică. Se observă hiperplazia celulelor epitelului alveolar, creșterea numărului macrofagelor alveolare libere. Țesutul afectat alternează cu sectoare de țesut normal. Deseori se observă un edem interstițial și modificări vasculare cu îngroșarea intimei și mediei peretelui arterelor și arteriolelor.

TABLOU CLINIC. Debutul bolii poate fi acut, dar mai frecvent evoluează treptat, caracterizându-se preponderent prin manifestări cutanate și musculare: edem și hiperemie periorbitală și pe suprafețele corpului, mialgii, astenia musculară, uneori artralгии, subfebrilitate. Debutul acut se caracterizează prin febră până la 38 – 39°C, agravarea stării generale, eritem mult mai generalizat pe față, corp, membre; astenie musculară rapid progresantă până la imobilizare, deja în prima lună a bolii. În DM cronică simptomatologia cutanată precede cu mult afectarea musculară, care se dezvoltă frust și deseori nu este exprimată ca în formele acute sau subacute. În PM nu se atestă afectarea pielii, dar deja la debutul maladiei brusc sau treptat apare simptomatologia musculară. E posibilă dezvoltarea foarte lentă a miasteniei (în decurs de 5 – 10 ani) ca reflectare a tabloului clinic al PM cronice, care uneori este greu de diferențiat de distrofia musculară progresantă.

Tabloul desfășurat al bolii se caracterizează prin afectare polisistemică și polisindromală cu prevalența semnelor cutanate și musculare. Deseori în proces sunt implicate mucoasele.



Fig. 2. Aspectul edemului periorbital și eritemul de nuanță liliachie (semnul „ochelariilor”)

Afectarea pielii este polimorfă: predomină eritemul, edemul și dermatita, preponderent pe suprafețele deschise ale corpului; se observă uneori papule, bule, ulceratii, peteșii, teleangiectazii, focare de pigmentare și depigmentare, hipercheratoză. Este caracteristic edemul periorbital și eritemul de nuanță liliachie („heliotropă” – semnul „ochelariilor”) (fig. 2). Eritemul mai frecvent se localizează pe față, gât, în zona decoltată, a articulațiilor, mai frecvent interfalangiene proximale și metacarpiene (sindromul Chottron, fig. 3), pe suprafața externă a antebrațului, pe suprafața anterioară a coapselor și gambelor. Astfel de modificări cutanate asociate cu capilarite se întâlnesc în LES, dar sunt mai persistente, mai accentuate, de o nuanță cianotică cu descuamare purpuracee și prurit. Uneori dermatita are caracter scuamatos și se aseamănă cu seboreea sau psoriazisul. Edemul cutanat al feței și al membrelor în regiunea mușchilor afectați are caracter gelatinos sau dur,

uneori asemănător sclerodermiei. Se determină dereglări trofice manifestate prin uscăciunea pielii, striație longitudinală și fragilitate unghială, căderea părului. Plicele unghiale pot fi hiperemiate ca rezultat al dilatării capilarelor și fenomenului-slagi, determinat prin capilaroscopie. Se evidențiază uneori o formă specială

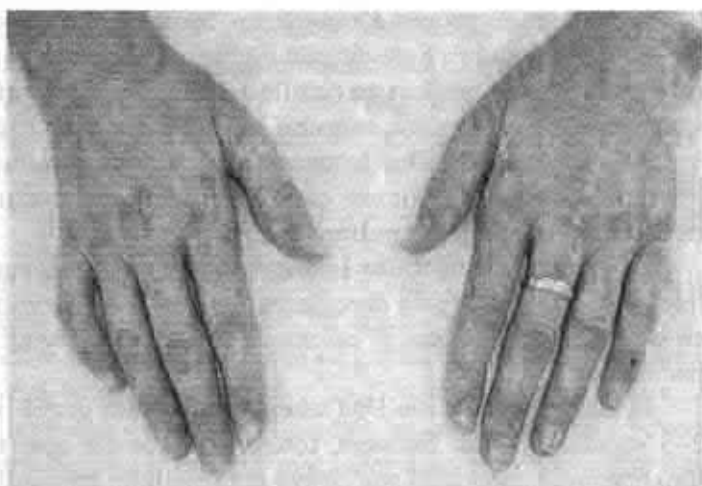


Fig. 3. Sindromul Chottron

a DM cronice – poichilodermatomiozita, care se caracterizează prin afectarea pielii de tip poichilodermie, cu focare de pigmentare și depigmentare, teleangiectazii multiple, subțierea pielii, uscăciune și regiuni de hipercheratoză. Mai rar poichilodermia apare din erupțiile eritematoase buloase sau peteșiale, care sunt mai caracteristice evoluției acute sau subacute a DM, atestând tendința spre cronicizarea procesului.

Aproximativ la $\frac{1}{2}$ de pacienți se determină conjunctivită, stomatită, uneori cu salivatie, hiperemie și edem al laringelui, al coardelor vocale. Sindromul cutanat poate apărea înaintea altor manifestări ale DM, inclusiv celor musculare, însă, la pacienții cu PM modificările cutanate practic lipsesc.

Afectarea mușchilor scheletici este semnul principal al DM. Este caracteristică miozita severă, uneori necrotică, cu afectarea preponderentă a mușchilor proximali ai membrelor, a centurii scapulare, gâtului, laringelui, esofagului, sfincterelor.

Clinic, se determină mialgii, mușchii devin duri, păstoși, măriți în volum, dureroși la palpare. Semnul dominant al DM este astenia musculară progresivă, caracterizată prin limitarea esențială a mișcărilor active; pacienții nu se pot ridica, așeza, nu pot trece treptele (simptomul „autobusului”), nu pot ține un obiect în mână și a se îmbrăca (simptomul „cămașei”), ușor cad în timpul mersului. La afectarea mușchilor gâtului sau spatelui bolnavii nu pot ridica capul de pe pernă sau să-l mențină când se află în poziție șezândă (capul involuntar se flexează pe torace). Practic sunt dificile toate mișcărilor legate de participarea mușchilor proximali ai membrelor (ai centurii scapulare și ai bazinului), însă, în regiunile distale ale membrelor (palma mâinii, planta piciorului) se păstrează puterea suficientă și volumul deplin al mișcărilor.

Includerea treptată în proces a **mușchilor gâtului** și spatelui agravează starea pacienților, cu accelerarea imobilității – au nevoie de îngrijire personală.

Includerea în proces a **mușchilor faringelui** produce disfagie, este posibilă aspirația alimentelor. Este dificilă înghițirea alimentelor atât solide, cât și lichide, care uneori se revarsă în cavitățile nazale. Se afectează preponderent regiunile superioare ale esofagului, mușchii palatului moale, ai limbii.

Afectarea mușchilor intercostali și a diafragmului duce la limitarea mobilității pulmonilor, micșorarea capacității vitale pulmonare, insuficiență respiratorie, asocierea infecțiilor pulmonare.

La afectarea **mușchilor laringelui** apare disfonia sau afonia. Afectarea sfincțerelor se manifestă prin dereglarea funcției lor. Dezvoltarea contracturilor musculo-tendinoase, atrofia și calcinoza mușchilor afectați conduc la invalidizarea pacienților.

În cazurile acute ale DM astenia musculară gravă poate apărea în decurs de 2-3 săptămâni. Mai frecvent, totuși, simptomele apar treptat, în decurs de 3-6 luni (evoluție subacută) sau câțiva ani (evoluție cronică).

În scopul standardizării determinării stării pacientului în conformitate cu semnul de bază al bolii – astenia musculară – s-a propus gradarea exprimării ei în 6 categorii (după A. Rose și J. Walton, *tab. 1*).

Tabelul 1

GRADAREA STĂRII PACIENTULUI DUPĂ ASTENIA MUSCULARĂ

Gradul	Exprimarea asteniei musculare
1	Nu sunt dereglări în momentul inspecției.
2	Nu sunt dereglări la inspecție, dar este o astenie nepronunțată și scăderea toleranței la efort fizic.
3	Atrofie neînsemnată a uneia sau a mai multor grupe musculare, fără dereglări funcționale.
4	Dereglări funcționale: imposibilitatea de a fugi, dar este păstrată capacitatea de a merge pe scări fără ajutor.
5	Astenie musculară exprimată, lordoză, incapacitate de a merge pe scări (a se coborî sau a se ridica de pe scaun fără ajutorul mâinilor (sau cu ajutorul lor).
6	Incapacitatea de a se scula fără ajutor.

Gradele 1-3 se asociază cu exprimarea minimă sau lipsa asteniei musculare, gradul 4 reflectă exprimarea ei medie, 5 și 6 – dereglări funcționale invalidizante, grave.

Gradarea propusă a dereglărilor funcției musculare în DM/PM este aplicată pentru caracteristica comparativă a pacienților, pentru observațiile asupra evoluției procesului și, corespunzător, a terapiei de monitoring.

Un semn caracteristic este calcinoza. Se calcinează țesuturile afectate anterior cu modificări inflamatorii și necrotice.

Calcinoza se atestă mai frecvent la copii, dar se întâlnește și la adulți. Se calcinează, de obicei, fasciile, țesutul subcutan și mușchii localizați în regiunea centurii scapulare și a bazinului, articulația cotului etc. Regiunile calcinate, uneori, sunt foarte dureroase, cu afectarea țesuturilor periarticulare, imobilizarea și invalidizarea bolnavilor. Calcinatele subcutanate pot avea aspect de masă nisipoasă, cu ulceratii și supurații. Suficient de tipice clinic, ele se confirmă radiologic, ceea ce este foarte important în diagnosticul lor, în caz de localizare profundă.

Sindromul articular este mai puțin caracteristic DM/PM, se exprimă prin artralгии, prin afectarea țesuturilor periarticulare, rar apar artrite. Dereglarea funcției articulare și contracturile sunt în concordanță cu gradul afectărilor musculare. Examenul radiologic relevă osteoporoza oaselor. În DM juvenilă afectarea articulară, inclusiv artritele sunt mai exprimate. La adulți se afectează mai frecvent articulațiile mari, caracterizate prin limitarea mișcărilor active și pasive, rigiditate și edemațierea lor. Mai frecvent se afectează articulațiile cotului, scapulo-humerale, ale genunchilor și metacarpiene. Afectarea articulațiilor se determină la 50% dintre pacienții cu DM/PM. Intensitatea durerilor este moderată, apar mai frecvent noaptea și continuă până în zori; apar la debutul maladiei și rapid dispar după administrarea corticosteroizilor, fapt important în diagnosticul diferențial al DM/PM.

Sindromul Raynaud poate fi prezent în DM, însă nu este atât de caracteristic și de frecvent ca în SDS; se determină aproximativ la 25% dintre pacienții cu DM/PM; este tipic formelor asociate cu SDS. În DM idiopatică are caracter bifazic cu prevalarea manifestărilor de acroasfixie, deseori exprimată, însă nu produce ulcere trofice sau necroze ale degetelor, cu excepția formelor încrucișate cu SDS. Acest sindrom evoluează în 3 faze.

În faza inițială – sincopală, se întrerupe brusc circulația arterială la unul sau la mai multe degete, tegumentele devin reci, palide, cu aspect cadaveric. Limita proximală a zonei ischemice este netă. Această fază durează câteva minute, după care în zona afectată se reia circulația, iar culoarea tegumentelor devine albastră-cianotică. Regiunea devine foarte dureroasă. Această a doua fază, denumită asfxică, este urmată de o reacție hiperemică. În faza a treia, tabloul clinic poate fi incomplet, dar pentru definirea SR este absolut necesară existența fazei sincopale.

Afectarea organelor interne se întâlnește la majoritatea pacienților cu DM, dar nu prevalează în tabloul clinic al bolii, cum ar fi în SS sau LES. O parte a semnelor viscerale sunt cauzate sau agravate de afectarea mușchilor viscerali. Aceasta se referă în primul rând la sistemul respirator și la tractul gastrointestinal. Alte manifestări viscerale ale DM/PM sunt expresia afectării țesuturilor interstițiale și vaselor, determinate prin afectări cu caracter distrofic și inflamator, pneumonii interstițiale, fibroză difuză interstițială a pulmonilor și tractului gastrointestinal, cu disfație, vasculite, afectarea sfincterelor, mai rar se afectează rinichii.

Afectarea cordului, în special a miocardului, deseori determinată la pacienții cu DM, poate fi cauza decesului. Se caracterizează prin modificări difuze sau focale în miocard cu dereglări de conducere, aritmii, rar – insuficiență cardiacă. Anomaliile clinice și/sau electrocardiografice se determină la 30 – 50% din pacienți cu DM/PM. Afectarea endocardului, inclusiv a valvulelor și pericardului se determină rar.

Utilizarea ECG, ecocardiografiei, monitoringului Holter, scintigrafiei perfuzionale cu Tl^{201} și cercetarea hemodinamicii centrale permit evidențierea afecțiunilor cardiace. ECG relevă dereglări de ritm și conductibilitate (extrasistolii, blocaje de diferit grad, T – negativ și devierea intervalului ST).

Astfel, patologia cardiacă se determină destul de frecvent, poate fi cauza insuficienței cardiace sau decesului.

Afectarea pulmonară este determinată de mai mulți factori: muscular (afectarea mușchilor toracici), ce cauzează hipoventilația; infecțioși (aspirații după dereglări de deglutiție); factori specifici pulmonari (pneumonii interstițiale și alveolite fibrozante). În unele cazuri preparatele medicamentoase utilizate în tratament (metotrexatul) pot condiționa fibroză pulmonară.

Astenia musculară, cu afectarea mușchilor respiratori, inclusiv a diafragmului, este cauza scăderii ventilației pulmonare. Clinic, se determină dispnee, tahipnoe, ce indică existența insuficienței respiratorii. Radiologic, se determină poziția înaltă a diafragmului, uneori atelectazii pulmonare. Afectarea musculaturii faringelui contribuie la dereglarea deglutiției – disfagie, ce în comun cu scăderea intensității tusei și aspirația lichidelor sau alimentelor favorizează dezvoltarea pneumoniilor aspirative.

Fibroza pulmonară se determină la 5-10% dintre pacienți și se definește la examenul radiologic. Testele funcționale pulmonare indică preponderent dereglări restrictive cu reducerea capacității totale și vitale a pulmonilor; hipoxemie, scăderea capacității de difuzie a gazelor. Dispneea, tusea, ralurile și crepitația pulmonară sunt depistate în cazul afecțiunilor mai severe.

Tractul digestiv este afectat frecvent și se manifestă prin disfagie progresivă, inapetență, mai rar însoțite de dureri abdominale. Se observă diminuarea puterii de contracție a mușchilor faringelui și a părții superioare a esofagului, dereglarea peristaltismului, astenia mușchilor palatului moale și a limbii. Aceasta determină disfagia alimentelor lichide și solide, disfonia, factor potențial pentru pacienții gravi care poate evolua până la afonie. La unii pacienți se depistează disfuncția mușchilor crico-faringieni cu spasm, obstrucție și fibroză, ce necesită intervenție chirurgicală. Afectarea sfincterului esofagian se poate complica cu esofagita de reflux.

Disfagia faringo-esofagiană constituie un criteriu important în diagnosticul pozitiv și diferențial. În SS alimentele lichide sunt ingerate ușor, nu se revarsă prin nas, semnele radiologice ale esofagitei sclerodermice sunt mai exprimate.

Mărirea ficatului în dimensiuni cu modificarea probelor funcționale se determină la o 1/3 de pacienți, mai rar se depistează sindromul hepatolienal sau lienal.

Afectarea renală se întâlnește relativ rar. În evoluția acută a DM mioglobinuria poate provoca insuficiență renală. La unii bolnavi se observă glomerulonefrita difuză, vasculite renale cu modificări fibrinoide a arteriolelor și tromboze.

Afectarea sistemului nervos și endocrin, de asemenea, se întâlnește rar. La unii bolnavi se poate dezvolta polinevrita periferică, mai rar vasculita cerebrală, cu dereglări psihice, labilitate psiho-emoțională, mai cu seamă la pacienții care administrează corticosteroizi. Mai frecvent se depistează dereglări vegetative. Perturbările endocrine (scăderea funcției glandelor sexuale, sindromul hipofizo-suprarenal etc.) pot fi cauzate atât de vasculitele apărute, cât și de terapia corticosteroidă.

EXPLORĂRI PARACLINICE. Creșterea nivelului sangvin al creatininazei, al aminotransferazelor și aldolazei demonstrează acutizarea și răspândirea afectării musculare. Concentrația creatinfosfokinazei poate depăși nivelul normei de 80 de ori, în medie crește de 5-10 ori. La unii pacienți se observă anemie, leucocitoză, mai rar - leucopenie, eozinofilie, accelerarea VSH, creșterea nivelului globulinelor α_2 - și γ -, seromucoidului, ceruloplasminei. Sunt frecvente anomaliile imune: determinarea anticorpilor antinucleari, CIC, uneori a factorului reumatoid și lupic. În asociere cu diverse neoplasme și, preponderent, în sindromul-overlap, disproteinemia și modificarea fracțiilor proteice sunt mai exprimate.

Conform ultimelor cercetări printre anticorpii antinucleari sunt specifici următorii: PM-1-, Ku-, Jo-1 și Mi-2-anticorpii, Jo-1 - este mai caracteristic PM, iar PM-1 se determină deseori la asocierea PM cu SDS (tab. 2).

Tabelul 2

SPECTRUL ANTICORPILOR

Anticorpii	Antigenul	%	HLA	Semnificația clinică
ANTICORPI LA AMINOACILSINTETAZA				
Anti-Jo 1	Histidil-tRNA-sintetaza	20	DR3,Drw52 DQA1*0501	Sindromul antisintetazic: miozită acută severă, debutul mai frecvent primăvara, polimiozită mai frecvent decât dermatomiozită, prognostic nefavorabil, supraviețuire până la 5 ani -70%.
Anti PL-7	Treonil-tARN-sintetaza	3	DR3,Drw52 DQA1*0501	Dermatomiozită mai frecvent decât polimiozită
Anti-PL12-	Alanin-tARN-sintetaza	3	DR3,Drw52, DQA1*0501	Dermatomiozită mai frecvent decât polimiozită

ANTICORPI CITOPLASMATICI NONANTISINTETAZICI				
Anti-SRP	Corpusculi de recunoaștere	3	DR5,Drw52, DQA1*0301	Debut foarte acut, acutizări frecvente, polimiozită, debut toamna
Anti KJ	Factorul de translație	1	RW 52	Polimiozită cu afectare pulmonară, sindromul Raynaud
Anti Mas	AsARN	1	DRW 53	Polimiozită, rabdomioliză alcoolică
ANTICORPI ANTINUCLEARI				
Anti Mi-2	Complexul proteic nuclear	8	DR 7, DRW-53	Dermatomiozită acută tipică cu erupții cutanate, necesită terapie citotoxică
Anti RM (Scl)	Complexul nuclear	2-24	DR 3	Sindromul Overlap
ANTICORPI MIOZIT -NONSPECIFICI				
Anti -Ku	?			Sindromul Overlap, Polimiozită +Sjogren
Anti- U1-RNP	12			
Anti-U2-RNP	3			
Anti -Ro-SSA	10			
Anti-La-SSB	5			
DIVERȘI ANTICORPI				
Anti-musculari	Miozin/mioglobină	80-90	-	Nespecifici
IAN	Antigeni antinucleari	25-70	-	Nespecifici
Anti-tireoglobulină	Tireoglobulina	6-10	-	Nespecifici
FR	IgG-agregată	4-8	-	Nespecifici

Cercetări electrofiziologice. Electromiografia determină reducerea amplitudinii și a timpului biopotențialelor mușchilor afectați, uneori se relevă activitate spontană de tip fibrilație, dereglări pseudomiotonice. Sunt posibile următoarele modificări electrofiziologice:

1. fibrilație spontană și potențiale pozitive ca la denervarea musculară,
2. complex polimorf ce apare la contracția voluntară a mușchilor,
3. rafale de potențiale cu frecvență înaltă de acțiune („pseudomiotonia”) după excitarea mecanică a mușchiului.

Însă, aceste modificări nu sunt strict specifice DM/PM, se pot modifica în evoluția bolii și permit a diferenția DM/PM de alte maladii miopaticce, dar numai în complex cu tabloul clinic.

Biopsia musculară evidențiază tabloul histologic caracteristic de PM în 90% din cazuri și numai modificări etichetate ca „degenerative” în 6%, rămânând excepțional negativă la 3,3%. Biopsia trebuie făcută din mușchii cu forță moderat slăbită și nu excesiv atrofiați. Întrucât procesul miozitic se atestă „insular”, este preferabilă biopsia chirurgicală, cu secțiuni multiple, eventual orientată spre zonele cu inflamație maximă. Explorarea morfologică a grupurilor musculare pe care s-a efectuat înregistrarea electrică trebuie, în principiu, evitată din cauza posibilităților leziuni secundare inflamatorii și/sau degenerative.

DIAGNOSTIC POZITIV. Deși se cunoaște tabloul clinic caracteristic al bolii, diagnosticul ei, îndeosebi, în stadiile incipiente, prezintă mari dificultăți.

Criteriile de diagnostic (după Tahimoto și al., 1998):

1. Schimbări tegumentare:
 - a. Eruptii heliotrope (eritem liliachiu cu edem periorbital);
 - b. Sindrom Chottron (erupții în regiunea articulațiilor mâinii);
 - c. Eritem liliachiu în regiunea coatelor și a genunchilor;
2. Miastenie proximală;
3. Creșterea concentrației serice a enzimelor musculare (CFK, aldolaza, ALAT, AsAT și LDH);
4. Dureri musculare spontane și la palpare;
5. Schimbări patologice pe electromiogramă (potențiale multifazice scurte, fibrilații și descărcări pseudomiotonice);
6. Determinarea anti-j_o-1 (histadil-tARN sintetazei) anticorpilor;
7. Artrita nedestructivă sau artralgi;
8. Semne ale procesului inflamator (febra mai mare de 37°C, proteina C-reactivă crescută, VSH mai mare de 20 mm/oră);
9. Miozită determinată histologic la biopsie.

Prezența acestor criterii indică diagnosticul de DM, lipsa modificărilor morfologice cu prezența celorlalte semne indică diagnosticul probabil al DM.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Problema cea mai dificilă este diagnosticul diferențial al PM(DM) de alte miopatii și, în primul rând, de distrofiile musculare.

1. Miopatiile cu mialgii exprimate:

Miozitele infecțioase:

- A. Miozita virală – copiii se îmbolnăvesc mai frecvent ca adulții. Miozitele sunt prodromale, evoluează cu febră și semne catarale. Este posibilă rabdomioliza cu insuficiență renală.

B. Miozita în toxoplasmoză evoluează cu febră, limfadenopatie, hepatită, pneumonie, meningoencefalită, se constată utilizarea în alimentare a cărnii neprelucrate termic de porc sau de oaie.

2. Miopatiile metabolice:

A. Miopatia alcoolică acută: are legătură cu utilizarea abundentă a alcoolului. Se constată mioglobinurie, semne ale afectării musculare acute la electromiografie, necroza fibrelor musculare în materialul de biopsie.

B. Hipokaliemia – se manifestă prin miastenie generalizată, convulsii, mioglobinurie cu dezvoltarea insuficienței renale.

3. Miopatiile endocrine:

A. Hipotireoza – se caracterizează prin fenomene mijotone, convulsii, semne tipice de hipotireoză, este posibilă miopatia în lipsa mixedemului.

B. Hipoparatiroidismul – se caracterizează prin semne extramusculare tipice ale hipoparatiroidismului primar (afectarea sistemului gastrointestinal și osos, oxalați și fosfați în urină, creșterea concentrației calciului în sânge).

4. Miopatiile fără mialgii exprimate.

A. Polineuropatiile demielinizate – se constată dereglarea sensibilității la majoritatea pacienților sau blocarea transmiterii impulsului nervos în porțiunile proximale ale fibrelor motorii cu CFK normală.

B. Miastenia – se manifestă prin astenizare patologică, ptoză, diplopie, dizartrie, anemie, hiperhidroză, testul pozitiv cu prozerină și tablou electromiografic caracteristic.

C. Hiperparatiroidismul, hipertireoza, acromegalia – miopatia se dezvoltă pe fundalul tabloului clinic caracteristic pentru aceste maladii.

EVOLUȚIA DM este ondulatorie, progresantă și foarte variabilă. Se evidențiază formele acută, subacută și cronică.

DM acută se caracterizează prin febră, evoluție catastrofală progresantă a afectării musculaturii striate până la imobilizare absolută, erupții eritematoase difuze, disfagie progresivă, disfonie, afectarea cordului și a altor organe. Fără tratament corticosteroizid acești pacienți decedază, de obicei, în primele 2 – 6 luni de la debutul bolii. Cauza morții de cele mai dese ori sunt pneumoniile aspirative, ușor apărute și rapid progresante în condițiile hipoventilării pulmonare, ale insuficienței cardiopulmonare și renale. Însă, actualmente, prin administrarea glucocorticosteroizilor se reușește remisiunea bolii.

Evoluția subacută se deosebește prin apariția și creșterea mai lentă a semnelor clinice, însă peste 1 – 2 ani de la debut, deseori se constată tabloul desfășurat al maladiei, cu afectare musculară gravă, eritem sau dermatită, viscerite, calcinoză tisulară. Forma subacută, de obicei, apare prin astenie musculară progresivă, mai cu seamă la efort fizic, mai rar - prin dermatită. Mai târziu se desfășoară tabloul clinic caracteristic, cu afectarea preponderentă a musculaturii centurii scapulare și a bazinului, disfagie, disfonie, uneori cu afectarea cordului, pulmonilor și a rinichilor. În cazul stabilirii la timp a tratamentului cu corticosteroizi – prognosticul este favorabil.

Evoluția cronică este ciclică, îndelungată, predomină procesele de atrofie și scleroză musculară; sunt posibile afectările distale ale membrilor. Deseori la această evoluție se asociază dermatita, pruritul, hiperpigmentarea, hipercheratoza. Afectările viscerale sunt rare. Prognosticul este favorabil.

COMPLICAȚII. Cea mai frecventă și groaznică complicație este pneumoniă aspirativă (cauza principală a decesului), care se dezvoltă în urma dereglării deglutiției și reducerii mobilității cutiei toracice din cauza afectării musculaturii intercostale și a diafragmei. Hipoventilarea la fel facilitează dezvoltarea pneumoniilor. Afectarea gravă a musculaturii respiratorii poate provoca insuficiență respiratorie gravă și asfixie, făcând necesară conectarea pacientului la respirație artificială. Insuficiența cardiacă și renală gravă sunt deosebit de rare; însă, odată apărute, evoluează foarte malign.

TRATAMENT. Glucocorticosteroizii (GCS) cu acțiune scurtă (prednisolonul, metilprednisolonul) constituie unica grupă a remediilor cu acțiune curativă demonstrată. Răspuns absolut sau parțial la GCS se reușește a obține în 75-90% din cazuri, cărora li se administrează doza adecvată a preparatului în perioadele incipiente ale bolii. Doza medie este de 1mg/kg/zi, dar dacă în decurs de 4 săptămâni nu s-a obținut efect, atunci se mărește doza cu 0,25 mg/kg, monitorizând eficacitatea clinică și de laborator pe parcursul a 2-3 săptămâni. Scăderea dozei de GCS se începe după îmbunătățirea indicilor clinici și de laborator (normalizarea sau îmbunătățirea esențială a puterii musculare, tendința spre normalizarea CFK), dar nu mai devreme de 4-6 săptămâni de la începutul tratamentului.

Puls-terapia cu GCS rareori are efect similar cu cel ce se obține în alte boli de sistem.

Utilizarea preparatelor citostatice fără tratament adecvat cu GCS nu permite controlul progresării DM(PM). La utilizarea concomitentă a GCS și a citostaticelor se obține „efectul păstrător” al GCS, ce constă în obținerea efectului clinic și de laborator la doze mai mici de GCS.

Mai solicitat este Metotrexatul, care se indică câte 2,5-7,5 mg, mai rar 10-12 mg pe săptămână. Se poate indica în 2 prize: în prima zi - 2,5 mg, a doua zi - 5 mg, apoi 5 zile întrerupere. Efectul clinic apare la a 2-3-a săptămână. Doza de întreținere este de 2,5-7,5 mg / săptămână timp îndelungat (1 an).

Din acest grup de preparate fac parte: azatioprina sau imuranul (100-150 mg/zi), clorbutinul (8-15 mg/zi), ciclofosfamida (100-200 mg/zi), fiind folosite în cazurile de refractaritate la tratamentul cu metotrexat. Contraindicațiile la administrarea acestor preparate sunt: graviditatea, lactația, afecțiunile hepatice și renale severe. La momentul obținerii efectului clinic se administrează doze de întreținere ($\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ din doza incipientă) timp îndelungat (2-3 luni - 1 an). Reacțiile adverse: grețuri, vome, cefalee, acutizarea focarelor de infecție cronică, anemie, leucopenie, trombocitopenie.

Preparatele antimalarice nu au semnificație majoră în sindromul muscular și în alte manifestări sistemice ale DM(PM). Însă, există date despre eficacitatea lor în manifestările cutanate ale DM. Se utilizează 2 preparate din acest grup:

delagil (resochin, clorochin, chingamin)-tab=250 mg, fiole 5%-5 ml și plaquenil – comprimate=200 mg. Se indică câte 2 comprimate/zi în 2 prize până la obținerea efectului terapeutic, apoi 1 comprimat/zi timp de 6-8 luni. Contraindicații: afecțiunile severe ale cordului, ficatului și rinichilor, retinopatia, maculopatia, graviditatea, afecțiunile hematopoietice.

O direcție de perspectivă are ciclosporina A, care posedă efecte unice asupra proceselor imunopatologice, ce au loc la nivelul musculaturii afectate și permite rezolvarea multor probleme dificile. Doza incipientă este de 5 mg/kg/zi cu trecerea ulterioară la doza de susținere de 2,5 mg/kg/zi (după obținerea efectului clinic și de laborator).

Antiinflamatoriile nesteroidiene nu sunt efective și se indică numai în tratamentul de întreținere.

PROFILAXIA DM(PM), în general, este secundară și prevede preîntâmpinarea acutizărilor și generalizării procesului. Ea constă din diagnosticul precoce al maladiei cu excluderea factorilor de risc, din tratamentul adecvat și la timp în staționar și apoi ambulatoriu, dispensarizarea bolnavilor, terapia adecvată de întreținere, acțiunile de reabilitare, cercetarea vitalității și reprofilarea profesională a pacienților, educarea lor referitor la terapia cu GCS în doze de întreținere.

Bibliografie

1. Miller M.L., *Treatment of adult dermatomyositis and polymyositis*. UpTODay, 2000, 9:1.
2. Cherin P., Pelletier S., Teixeira A. et al., *Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic.refractori poliomyositis*. Arthritis Rheum, 2002, 46, 467-474.
3. Groppa L., *Actualități în medicina internă*. Chișinău, 2006.
4. Lundberg L., Chung Y-L., *Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies*. Rheumatology, 2000;39:7-17.
5. Păun Radu, *Tratat de Medicină internă. Reumatologie*, vol. II, București, 1999.
6. Насонова В. Н., *Руководство по внутренним болезням. Ревматологические заболевания*, М., 1997.
7. Насонова В. А., Насонов Е. Л., *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний*. М., 2003.
8. Сигидин С. Г., *Диффузные заболевания соединительной ткани*, М., 1990.
9. Мазуров В. И., *Дерматомиозит. Клиническая ревматология*. Санкт-Петербург, 2001, с. 251-271.

BOALA MIXTĂ A ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMȚC) se include în grupul afecțiunilor de suprapunere – „overlap syndrom” și se caracterizează printr-o asociere, în proporții variate, a unor elemente clinice comune pentru sclerodermia sistemică, polidermatomiozită și lupusul eritematos sistemic, uneori și pentru artrita reumatoidă, cu un titru înalt de anticorpi către o nucleoproteidă specifică, care reprezintă un antigen nuclear extractibil nucleozosensibil, bogat în uridină, fiind cunoscut ca anticorp anti- U_1 -RNP (anticorp antinucleoproteic- U_1). La acești pacienți lipsesc autoanticorpi anti-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B și anti-ADN bispiralat.

Boala a fost descrisă pentru prima dată de Sharp în 1972, din care motiv unii autori o numesc sindromul Sharp. Ea evoluează frecvent sub masca altor entități reumatologice, întâlnindu-se mai rar decât LES, dar mai frecvent decât polimiozita sau sclerodermia sistemică. BMȚC se observă preponderent la femei, raportul femei : bărbați variind între 9 : 1 (P. Păun) și 15 : 1 (Sterling G.).

Vârsta medie a pacienților constituie 37 ani, dar oscilează între 5 și 80 ani. O predispunere rasială sau etnică nu s-a constatat.

ETIOPATOGENIA BMȚC rămâne necunoscută. S-a stabilit că există o verigă fundamentală comună pentru toate bolile de sistem. Studiile mai recente au permis **lansarea ipotezei virale**. Au fost identificați anticorpi specifici către anumite „proteine virale” – proteina „P-55” și P-24”, specifice virusului imunodeficienței umane (tipul – I); s-au semnalat asemănări între secvențele ARN-ului viral al virusului influenzae, retrovirus și U_1 -ARN; s-a constatat o asociere a anticorpilor anti- U_1 -RNP cu HLA-DR4, au fost identificate alele de HLA clasa – II de tipurile DRB1, DRB2, DQA1 și DQB1 asemănătoare cu cele din LES, deși, după structură, ele se deosebesc. Actualmente, se consideră că cele mai caracteristice alele de HLA pentru BMȚC reprezintă HLA – A2 și HLA-B35 clasa I. Infecția virală poate induce producerea autoanticorpilor anti- U_1 -RNP. Astfel, virusurile pot fi implicate în patogeniza bolii prin inducerea complexelor imune de tipul RNP/anti-RNP. Aceste complexe imune au cea mai mare capacitate de a activa sistemul complementar.

S-a evidențiat rolul celulelor endoteliale, limfocitelor T-helper, limfocitelor B și al citokinelor limfocitare proinflamatorii (IL-1, IL-6) în patogeniza BMȚC. Limfocitele T-helper se implică în patogenia bolii prin producerea de citokine proinflamatorii și stimularea diferențierii limfocitelor B până la plasmocite, cu producerea de anticorpi specifici antinucleari (anti- U_1 -RNP). S-a constatat, de asemenea, producerea anticorpilor anticelulă endotelială ce determină leziunile

renale și pulmonare din cadrul BMȚC. În complexul imun ce afectează endoteliul, se include C_{5-6} ; C_9 , formând așa-numite complexe de atac, ce determină leziunile vasculare și ale dermului. În leziunile cutanate au fost identificate depozite alcătuite din IgG și C_{5-6} ; C_9 , cu infiltrat inflamator subepitelial, iar în vasele sangvine – hialinizări ale capilarelor din papilele dermice.

Astfel, putem concluziona că la baza mecanismelor de producere a BMȚC se află diverse procese imunologice. Argumentele ce susțin această idee sunt: titrul mare și durabil de anticorpi anti-RNP (ribonucleoproteină), prezența complexelor imune în perioadele de activitate a bolii, hipergamaglobulinemia, hipocomplementemia, limfopenia cu reducerea numărului limfocitelor Ts, sporirea numărului limfocitelor B, existența unui infiltrat cronic limfoplasmocitar în diverse organe și țesuturi. Antigenul nuclear extractibil în cadrul BMȚC se depistează în titru înalt, însă el nu determină gradul de activitate sau gravitatea bolii.

MORFOPATOLOGIE. Modificările morfologice reprezintă leziunile vasculare difuze cu proliferarea intimei arterelor de calibru mediu și mare. Frecvent sunt afectate arterele renale ce provoacă hipertensiune renovasculară și a arterelor pulmonare cu hipertensiune pulmonară. Deseori sunt afectate și alte artere (aorta, arterele coronariene, mezenteriale și altele). Uneori sunt afectate și vasele de calibru mic și chiar capilarele, cum ar fi capilarele subunghiale, asemănătoare cu cele din sclerodermia sistemică.

Substratul morfopatologic este reprezentat de infiltratul limfoplasmocitar din diferite organe și țesuturi (glandele salivare, pulmonii, tractul gastrointestinal, cord, ficat, derm, sinovie) cu predilecție în vasele arteriolare.

Leziunile minime de fibroză și afectarea predilectă a vaselor mari și medii deosebesc BMȚC de sclerodermia sistemică.

TABLOU CLINIC. BMȚC se caracterizează printr-o diversitate a manifestărilor clinice, cu predominarea semnelor sclerodermiei sistemice. Se consideră că artrita reumatoidă este o maladie distinctă și rar se asociază cu alte boli ale țesutului conjunctiv.

Suferința se întâlnește mai frecvent la femei și apare în a treia sau a patra decadă a vieții.

Cel mai caracteristic este sindromul Raynaud (la 85% dintre pacienți) care precede tabloul desfășurat al bolii cu luni sau ani de zile.

Debutul bolii este atipic, manifestându-se prin fenomene vasospastice, artralgiile, mialgiile, febră, fatigabilitate. Din acest motiv 60% dintre bolnavi sunt considerați a avea o boală nediferențiată de țesut conjunctiv.

Afectarea tegumentelor și mucoaselor. Tegumente sunt indurate, aderente, cu semne de vasospasm și fenomen Raynaud, leziuni cutanate de tipul lupus-like (plăci discoidale și erupții în regiunea malară, alopecie, fotosensibilitate, leziuni eritematoase difuze, mai rar teleangiectazii periunghiale); ulcerări bucale, sindromul Sicca, uneori perforația septului nazal. Modificările cutanate se pot asemăna cu sclerodermia sistemică, dermatopolimiozita. Biopsia tegumentului relevă depozite de imunoglobuline la joncțiunea dermoepidermică (nu în toate cazurile).

Afectarea articulară, de regulă, este prezentă și se manifestă prin artralгии, tumefacții ale articulațiilor, redoare matinală, deformări ale mâinilor, asemănătoare celor din poliartrita reumatoidă (fără eroziuni cartilajinoase). Artrita este prezentă aproximativ la 65% dintre pacienți.

Afectarea musculară se caracterizează prin mialgii, slăbiciune musculară. Miopatia este asemănătoare cu cea din polimiozită. La unii pacienți se manifestă cu febră, la alții – mialgii febrile pe o durată de câteva zile, uneori chiar săptămâni. În aceste cazuri bolnavii reacționează pozitiv la tratamentul cu corticosteroizi.

Prin imunofluorescență se pot evidenția depozite de IgG și IgM în vasele sangvine și în jurul membranei sarcoplasmice. Biopsia musculară relevă degenerescența fibrelor musculare și infiltrație interstițială limfoplasmocitară.

Afectarea pulmonară se întâlnește la 80–85% dintre pacienți, dar rămâne mult timp asimptomatică, nu rareori ani de zile. În unele cazuri afectarea difuzivă a monoxidului de carbon este unica anomalie pulmonară. Pleurezia este frecventă în BMȚC, dar evoluează cu cantități relativ mici de revărsat pleural. Prin diverse metode de investigare se poate releva afectarea țesutului pulmonar interstițial, deși nu în toate cazurile.

Acești bolnavi acuză dispnee de efort, dureri pleurale, la auscultație bazal se relevă raluri uscate. Pe parcursul evoluției bolii se instalează hipertensiunea pulmonară (HTP), din cauza leziunilor proliferative vasculare și mai puțin a fibrozei pulmonare. HTP este una din cauzele de deces a bolnavilor cu BMȚC.

Cordul este relativ rar afectat la adulți, la copii – mai frecvent și se manifestă prin pericardită (la 30% dintre pacienți), miocardită, aritmii, tulburări de conducere, prolaps de valvă mitrală. Afectarea cardiacă poate fi secundară HTP sau hipertensiunii renovasculare.

Electrocardiografia relevă semne de hipertrofie ventriculară și atrială dreaptă, secundare HTP.

Sistemul digestiv este afectat aproximativ la 70% dintre pacienții cu BMȚC. Mai frecvent se atestă dereglări de motilitate esofagiană, rar – disfagia. Printre alte semne putem enumera: scăderea amplitudinii undelor peristaltice, disfuncții ale sfincterelor esofagiene inferior și superior (determinate prin înregistrări manometrice), esofagita de reflux (uneori cu ulcerații și stricturi).

Afectările intestinale sunt asemănătoare cu cele din sclerodermie. Vasculita mezenterică se întâlnește rar, dar se poate complica cu abdomen acut. Serozita și hipomotilitatea intestinală evoluează cu dureri abdominale. Foarte puțini pacienți fac splenomegalie sau/și hepatomegalie.

Rinichii sunt implicați rar în proces (10–25%), spre deosebire de LES, unde pacienții cu afectări renale ating cota de 70%. De obicei, sunt afectate vasele renale. Depunerea complexelor imune la nivelul parenchimului renal se întâlnește mai rar. Glomerulonefrita difuză proliferativă nu este caracteristică pentru BMȚC, datorită rolului protector al anticorpilor anti-U₁-RNP. Mai caracteristică este glomerulonefrita membranoasă, care are o evoluție ușoară, deși, se poate manifesta cu un sindrom nefrotic. Manifestările renale secundare HTA renovasculare se întâlnesc la puțini bolnavi cu BMȚC în comparație cu sclerodermia

sistemică. Tratamentul corticosteroid este destul de efectiv și insuficiența renală se întâlnește foarte rar.

Sistemul nervos este afectat, de asemenea, rar (10%). Manifestarea cea mai frecventă este neuralgia de trigemen, uneori pacienții acuză cefalee, migrene cu febră, mialgii pasagere. Meningita aseptică, convulsiile, encefalopatia și ictusul cerebral se întâlnesc foarte rar.

Printre alte semne caracteristice se enumeră: febra (la 1/3 dintre pacienți), limfadenopatia, sindromul Sjogren.

În timp de 5 ani de la debutul bolii majoritatea bolnavilor dezvoltă simptome clinice pentru o boală de sistem, mai frecvent LES sau SS.

EXPLORĂRI PARACLINICE. Examenul hemogramei relevă la 25% dintre pacienți anemie, sunt posibile leucopenia, limfopenia și trombocitopenia, VSH este accelerată și corelează cu activitatea bolii

Pot fi prezente celule lupice, iar la 50% dintre bolnavi – factorul reumatoid, poate fi scăzut complementul seric, CIC –inconstant crescute, frecvent se relevă hipergamaglobulinemia.

La toți pacienții se depistează **anticorpi anti-U₁-RNP** la un titru mai mare de 1:6400 în asocieră cu HLA-DR4, iar la 80% dintre ei – **anticorpi anti-ADN** monocatenar, dar **nu anti-ADN dubluatenar** (caracteristic pentru LES).

DIAGNOSTIC CLINIC ȘI DIFERENȚIAL. Diagnosticul clinic este aproximativ, deoarece existența unor simptome comune altor afecțiuni de sistem este relativă și este incert de a exclude una din ele. Diagnosticul cert se bazează pe testele serologice și, în special, pe titrele înalte de anticorpi anti-U₁-RNP.

Diagnosticul diferențial este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL BMȚC

(modificat după Sharp G., 1986)

Element clinic	BMȚC	LES	SS	PR	PM
Fenomenul Raynaud	++++	+	++++	+	+
Hipomotilitatea esofagiană	+++	rar	++++	0	rar
Afectarea pulmonară	+++	++	++	+	+
Miozita	++	+	+	+	++++
Poliartrita	++++	+++	+	++++	+
Limfadenopatia	++	++	rar	++	rar
Leucopenia	++	+++	rar	rar	rar
Glomerulonefrita	+	+++	++	rar	rar
Scleroza difuză	+	rar	++++	0	+
Hiper γ -globulinemia	++++	+++	+	+	+
Ac. anti-nRNP	++++	+	rar	0	rar
Ac. anti-dsDNA	+	++++	+	rar	rar
Ac. anti-Sm	rar	+++	0	0	rar
Hipocomplementemia	+	++++	rar	0	rar

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC. Evoluția BMȚC este lent progresivă, se caracterizează prin afectare polisistemică, însă nu este atât de severă în comparație cu LES. Asocierea miocarditei, HTA sau hipertensiunii renovasculare sunt complicații serioase din cauza cărora poate surveni decesul.

Majoritatea manifestărilor BMȚC inițial cedează tratamentului cu corticosteroizi, cu excepția semnelor sclerodermice, care sunt mai rezistente și mai tardiv devin dominante. Totuși, diagnosticul de BMȚC este foarte serios și prognosticul nu diferă cu mult față de alte boli de sistem. Rata supraviețuirii peste 10 ani este aproximativ de 80%.

TRATAMENT. Pacienților li se recomandă repaus la pat în timpul acuti-zărilor și reluarea activității după instalarea remisiunii. Persoanele cu simptome de LES trebuie să evite expunerea la razele solare și ultraviolete. Toți pacienții trebuie să evite frigul, fumatul, consumul de cafea, β -blocantele, ergotamina, ce pot intensifica sindromul Raynaud.

Tratamentul medicamentos se recomandă în funcție de severitatea bolii și caracteristicile afectărilor viscerale. Formele ușoare și de gravitate medie ale bolii pot fi tratate cu **preparate AINS**. De obicei, aceste preparate se indică la debutul bolii, în prezența sindromului articular sau la micșorarea dozei de corticosteroizi. De remarcat că aplicarea lor izolată nu este suficientă, ele fiind indicate în asociere cu preparatele antimalarice de sinteză. Aceste preparate se indică în doze obișnuite pe un timp îndelungat. Dintre preparatele AINS se recomandă:

Derivații acidului fenilacetic – Diclofenac (voltaren, clodifen, ortofen) – 100–150 mg/zi, în 2-3 prize;

Derivații acidului indolacetic – indometacina (75–150 mg/zi, în 2-4 prize);

Derivații acidului propionic – ibuprofen (brufen), ketoprofen, naproxen în doze uzuale;

Derivații acidului enolic – movalis (meloxicam); sulfonamidele – mesulid (nimesulid, nimesil) – 100 mg de 2 ori/zi.

Profilaxia complicațiilor gastrointestinale după administrarea AINS se realizează cu antacide: **simalgel, almagel, fosfalugel, gelusil, maalox etc.**

Antimalaricele de sinteză – au acțiune imunosupresivă și antiinflamatorie, stabilizează membrana lizozomală, inhibă eliminarea enzimelor proteolitice, fiind acceptate în special la pacienții cu semne de suprapunere, caracteristice sclerodermiei sistemice. Se recomandă 2 preparate de bază: delagil (clorochin) – p=250 mg sau plaquenil – p=200 mg, câte 1 pastilă de 2 ori/zi timp de 2-3 săptămâni, apoi câte o pastilă pe zi timp de 6-8 luni și mai mult sub controlul hemogramei.

La prezența semnelor de sclerodermie cu afectări viscerale tratamentul se realizează cu **D-penicilamină 600-900-1200 mg/zi timp de 2 luni**, apoi se trece la doza de întreținere -300-450 mg/zi.

Glucocorticoesteroizii se indică în evoluția acută și subacută a BMȚC și în cazul acutizării bolii cronice. Pot fi recomandate: prednisolon, metilprednisolon, dexametazon, flosteron și altele. Prednisolonul se indică câte 20-30 mg/zi timp de 1,5-2 luni, doza de întreținere este de 5-10 mg/zi pe un timp îndelungat (luni și ani de zile). Formele cu atingeri viscerale severe și stări febrile, în special cu semne de lupus eritematos sistemic, se tratează cu doze mai mari de corticosteroizi (prednisolon – 1mg/kg/zi până la efectul așteptat, apoi scădem doza cu 5 mg pe săptămână până la 20 mg, iar mai departe cu 2,5 mg la 2-3 săptămâni până atingem doza de 10 mg/zi, care și este doza de întreținere pe un timp îndelungat). În aceste cazuri poate fi aplicată și pulstherapia (prednisolon 1000-1200 mg/zi sub forma de perfuzie intravenoasă timp de 3 zile, la a patra zi se indică 1g de ciclofosfan).

Imunosupresivele citostatice sunt considerate ca preparate pentru terapia de fond, prin efectul lor imunosupresiv și parțial antiinflamator; se recomandă în evoluția acută sau subacută a bolii cu activitate mare a procesului și ineficiența tratamentului cu glucocorticoesteroizi. Mai efectiv este metotrexatul, care se indică câte 7,5-10 mg (la necesitate 12-15 mg) pe săptămână. Efectul clinic apare la a doua sau a treia săptămână. Tratamentul este de lungă durată (câteva luni), apoi se trece la tratamentul de întreținere – 7,5-10 mg/săptămână, care poate dura ani de zile.

Pot fi indicate și alte preparate: azotioprina (imuran 100-150 mg/zi sau ciclofosfamida 200 mg/zi de 2-3 ori/săptămână). Citostaticele pot fi indicate în asociere cu glucocorticoesteroizii, fapt ce permite scăderea dozei de corticosteroizi și prevenirea efectelor adverse ale citostaticelor (pancitopenia).

Dintre **preparatele vasculare** se recomandă vasodilatatoarele din grupa blocantelor canalelor de calciu (nifedipina, verapamil, diltiazem și altele) în doze obișnuite. Aceste preparate sunt indicate, îndeosebi, la prezența sindromului Raynaud.

Prostaglandinele (vazaprostan, alprostatil) prin efectul lor antiagregant, de creștere a plasticității eritrocitelor, fibrinolitic și antioxidant ameliorează microcirculația și regenerarea țesuturilor, cicatrizarea ulcerelor trofice. Vazaprostanul se indică intravenos în perfuzie 10-20 mg în 250 ml de NaCl de 0,9% – 500 ml (până la 20 zile).

Antiagregantele (pentoxifilina, dipiridamol, aspirina, ticlopidina etc.) influențează adeziunea și agregarea trombocitelor, induse de lezarea endoteliului, inhibând formarea trombusului. Se administrează în doze obișnuite timp îndelungat, uneori până la câteva luni.

PROFILAXIA este mai greu de realizat, deoarece nu este cunoscută etiologia bolii. Totuși, respectarea modului normal de viață, excluderea fumatului și alcoolului, intoxicațiilor cu diverse substanțe chimice, a substanțelor radioactive, a suprainsolației, frigului, sanarea focarelor de infecție – constituie măsuri care pot preveni nu numai apariția bolii, dar și a recurențelor.

Bibliografie

1. Babiuc C., Popa S., Pascal R., *Tratamentul glucocorticoid în bolile reumatice*. Lucrare metodică. Chișinău, 2001.
2. Georgescu D., *Boli interne*, ed.3, București, 2005.
3. Ionescu R., *Esențialul în reumatologie*. București, 2007, 680 p.
4. Harrison, *Principiile medicinei interne*. Volumul II, Traducere în limba română, București, 2001, p. 2084;
5. Kahn M. F., Peltier A. P., *Maladies systemiques*, Flammarion, Paris, 1995;
6. Popescu E. D., Ionescu R., *Compendiu de reumatologie*, București, 1995;
7. Păun R., *Tratat de medicină internă*, volumul II, București, 1999.
8. Мазуров В.И., *Клиническая ревматология*. Санкт-Петербург, 2001, с. 271
9. Насонова В.А., Насонов Е.Л., *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний*. М., 2003.
10. Окороков А.Н., *Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани*, т. 2., М., 2003.

ARTRITA REUMATOIDĂ

Artrita reumatoidă (AR) reprezintă o afecțiune inflamatorie cronică sistemică a țesutului conjunctiv, ce se caracterizează prin afectarea progresivă, preponderent, a articulațiilor periferice (sinoviale); fenomene inflamatorii cu formarea de panus sinovial, fiind însoțite de procese eroziv-distructive cu progresiune spre anchiloză.

Datele recente demonstrează că leziunile articulare cu caracter distructiv (irreversibile) apar extrem de precoce în cursul evoluției bolii (în primii 2 ani de evoluție a AR la 70% dintre pacienți).

Maladia are o incidență relativ avansată în rândurile populației generale, care variază între 0,9 și 1,5% cu o prevalență de 0,3-2%, afectând mai frecvent sexul feminin.

ETIOLOGIE. Cauzele concrete ce contribuie la dezvoltarea AR nu au fost stabilite, de aceea etiologia rămâne a fi ipotetică. Probabil, că această afecțiune se dezvoltă ca rezultat al interacțiunii factorilor genetici și factorilor de mediu. La pacienții cu AR nu a fost identificat nici un semn strict specific (agent patogen, genă concretă, antigen nou, un anumit anticorp etc.). Totodată, există un șir de date deja stabilite, care, în asociere, caracterizează identitatea acestei maladii și o evidențiază printre alte afecțiuni articulare, sugerând astfel idei despre cauzele acesteia.

Evident că ereditatea are o importanță mare, dar nu decisivă, în dezvoltarea AR. La gemenii monoziгоți, concordanța referitor la această maladie nu este mai mare de 15-20%, ponderea factorilor de mediu fiind mai mare – de circa 80%. La gemenii dizigoți, această concordanță este de 4-5 ori mai mică. Prezintă interes faptul că la pacienții cu AR seropozitivă la factorul reumatoid (FR), mai frecvent se depistează gena DRB1, care codifică formarea pe suprafața multor celule (în primul rând a macrofagelor și celulelor dendritice) a antigenilor de histocompatibilitate de clasa a II-a (DR4 și DR1).

Printre factorii predispozanți au importanță sexul și vârsta. Femeile sunt afectate de AR de 3-5 ori mai frecvent în comparație cu bărbații, iar în rândul pacienților cu AR seropozitivă de 16-35 ani, raportul femei/bărbați este aproximativ de 7:1. Vârsta medie de debut a maladii pentru femei este de 40,8 ani, iar pentru bărbați de 44,6 ani. La bărbații tineri AR se întâlnește foarte rar, însă la vârste înaintate raportul femei/bărbați se reduce până la 2:1. Diferențele menționate se explică prin acțiunea diferită a hormonilor sexuali feminini și masculini asupra procesului autoimun (efect de frână relativă a testosteronului și stimulator al estrogenilor).

Riscul îmbolnăvirii de AR sporește în primele 3 luni după nașteri și avorturi, ca urmare a creșterii nivelului prolactinei în aceste perioade. Prolactina se leagă cu receptorii limfocitelor T, astfel activându-le. Acestui fapt i se atribuie un rol important în dezvoltarea artritei reumatoide.

Pe parcursul a mai multor decenii s-au întreprins încercări, dar fără rezultate pozitive, de a găsi agentul patogen infecțios al AR. Debutul acut, febra, transpirațiile, pierderea în pondere, mărirea ganglionilor limfatici și uneori a splinei sugerau medicilor ideea că procesul patologic poate fi de natură infecțioasă. Însă, încercările de a evidenția din organismul pacientului cu AR microorganisme specifice cu importanță etiologică (*Mycoplasma*, *Clostridium* și altele) după examinări repetate de control s-au terminat cu eșecuri. Apoi, a fost înaintată ipoteza că în țesuturile articulare ale bolnavilor cu AR există antigeni microbieni, dar nu microbi vii. Însă, studiile în această direcție au respins și această ipoteză. Odată cu dezvoltarea virusologiei au apărut ipoteze despre proveniența virală a AR. Examinările virusologice ulterioare ale pacienților au respins și această ipoteză. Trebuie menționat că și demografic AR nu seamănă a fi o maladie infecțioasă – nu s-au înregistrat creșteri epidemice de îmbolnăvire, boala nu are caracter sezonier, nu sunt descrise cazuri de îmbolnăvire după hemotransfuzie sau transplant de organe; dacă unul dintre soți este bolnav, riscul de îmbolnăvire al celui de-al doilea nu este mai mare decât în rândurile populației generale.

Concomitent cu dezvoltarea imunologiei s-au obținut noi realizări în studierea patogeniei acestei afecțiuni, ceea ce a permis analiza corectă a legăturii dintre debutul AR și diverse situații patologice: infecții, suprarăceli, intervenții chirurgicale, traume, stres psihic, vaccinări etc. Acești factori nespecifici doar favorizează sau grăbesc apariția manifestărilor clinice ale procesului autoimun deja existent, care se află la baza AR.

PATOGENIE. Rolul hotărâtor al tulburărilor imune în dezvoltarea AR este deja stabilit. Însă, chiar dacă a fost demonstrată importanța mecanismelor imune și autoimune în patogeneza acestei maladii, rămân necunoscuți antigenii primari (așa-numiții antigeni artritogeni), care declanșează aceste mecanisme. Deoarece manifestarea principală a AR este considerată inflamația autoimună de sistem a articulațiilor sinoviale, se poate presupune că antigenii primari trebuie să fie componente ale propriilor țesuturi articulare.

Articulațiile, datorită mișcărilor active, sunt supuse frecvent microtraumatizărilor, fapt ce condiționează apariția modificărilor inflamatorii, cu pătrunderea în cavitatea articulară a componentilor plasmei sangvine și leucocitelor, eliberarea rapidă a enzimelor conținute în aceste celule și reacția intrinsecă ulterioară a celulelor sinoviale. Pe lângă aceasta, o mare parte a celulelor sinoviale (sinoviocitele A) reprezintă fagocite active, capabile să fagociteze orice material antigenic (inclusiv cel infecțios), iar macromoleculele cartilajului fibros sau hialinic este apt să fixeze substanțele proteice, inclusiv anticorpii și complexe lor cu antigenii. Așadar, articulația reprezintă o structură în stare să fixeze material antigenic divers și, astfel, poate fi considerată drept focar potențial de stimulare antigenică stabilă.

Leziunea articulară primară poate fi nespecifică. Rolul ei constă în inducerea inflamației, care facilitează contactul antigenilor (componentele peptidice rezultate din distrugerea țesuturilor) cu celulele imunocompetente (macrofage și limfocite). În condiții normale, organismul tolerează propriii antigeni. În AR atare toleranță dispăre (din cauze necunoscute) și apare reacția autoimună către antigenii propriilor țesuturi articulare. Probabil, dezvoltarea acestei reacții și constituie începutul veritabil al AR, indiferent de faptul ce procese patologice l-au precedat. Se poate presupune că la pacienții cu AR este diminuată funcția supresorie a sistemului imun, iar, ca rezultat, celulele limfoide răspund printr-o reacție imună la componenții proteici și peptidici proprii. Este posibil că în celulele limfoide ale membranei sinoviale, care proliferază activ datorită faptului că sunt supuse permanent acțiunii antigenice, crește frecvența mutațiilor, astfel, fiind posibilă apariția clonelor acestui tip de celule cu genotip modificat, care ar putea percepe componentele normale ale țesuturilor articulare drept "străine", dezvoltând împotriva lor un răspuns imun.

Celula de bază, care recunoaște substanțele străine și prima reacționează cu antigenul pătruns în organism, este monocitul sau forma lui tisulară – macrofagul. El fagocitează antigenul, îl descompune până la peptide active, pe care le excretă pe suprafața membranei sale celulare, iar apoi le "prezintă" limfocitului T, responsabil de imunitatea celulară. Pentru o interacțiune mai eficientă cu limfocitul T, pe suprafața macrofagului sunt secretați și antigenii de histocompatibilitate (HLA) de clasele I și II. Anume complexul format din peptidele antigenice active și moleculele HLA de clasa II este perceput de către receptorii limfocitului T drept semnal activ, declanșându-se astfel reacția imună ulterioară către acest antigen, cu producerea citokinelor proinflamatorii, activizarea noilor macrofage și limfocite, mobilizarea neutrofilelor, producerea anticorpilor specifici etc. În procesul de activare a acestor celule sunt eliberați așa mediiatori cardinali ai reacțiilor imune inflamatorii ca factorul de necroză tumorală (TNF), interleukina-1 (IL-1), interferoni (INF) și alte citokine, care cauzează în continuare producerea de către celulele sinoviale a prostaglandinei E și a enzimelor proteolitice (în special colagenaza), creșterea hemotaxis-ului în cavitatea articulară a monocitelor, a limfocitelor și neutrofilelor, creșterea activității procoagulante. Ca rezultat al sinovitei acute, în țesuturile articulare se acumulează noi cantități de autoantigeni, care mențin și agravează procesul autoimun, contribuind astfel la transformarea sinovitei acute în sinovită cronică.

Se presupune că antigenul "de start" inițiază nu numai răspunsul imun celular, dar și un răspuns imun umoral, prin producerea de anticorpi către acest antigen de clasa IgG, iar către el, autoanticorpi - factorul reumatoid (de clasa IgM). Interacțiunea dintre IgG și factorul reumatoid contribuie la formarea complexelor imune, care activează complementul ce are particularități proinflamatorii și citotoxice. Complexele acestea imune sunt în continuare fagocitate, cu eliberare de mediiatori ai inflamației – enzime proteolitice, prostaglandine, leucotriene, derivați toxici ai oxigenului etc.

Fiind un proces autoimun, AR reprezintă o afecțiune cronică progresantă, ce se caracterizează prin creșterea distrucției țesuturilor moi, a cartilajului și oaselor, sub influența citokinelor proinflamatorii, dar cauzată și de către panus – țesut granular agresiv, compus din celule sinoviale ce proliferază activ de tipul fibroblastic (care produc colagenază și alte proteinaze), de către macrofage și capilarele nou-formate.

TABLOUL CLINIC al AR este variat, el depinzând de severitatea și ritmul de progresie a procesului patologic, de localizarea lui, de afectarea sistemică și reversibilitatea modificărilor patologice.

Manifestările articulare

Deși AR este o afecțiune sistemică, manifestările articulare constituie baza tabloului clinic, determinarea lor jucând un rol important în procesul de stabilire a diagnosticului.

Debutul AR are loc, de obicei, în perioada rece a anului, fiind uneori evidentă legătura cu factorii “provocatori” – infecții virale sau bacteriene, traume, intervenții chirurgicale, alergii alimentare, administrare de seruri sau vaccinări, nașteri, avorturi etc. Până la apariția manifestărilor articulare, pacienții pot prezenta fatigabilitate, extenuare rapidă, pierdere ponderală neînsemnată, reducerea apetitului, transpirații, mialgii, amorțeală sau senzație de “împunsături” în mâini și picioare, subfebrilitate nemotivată.

Debutul lent și treptat se întâlnește la 60-70% dintre pacienți, îndeosebi la persoanele de vârstă medie (40-60 ani). Primele simptome sunt durerile de durată în articulații și redoarea matinală în ele, apoi peste câteva zile sau săptămâni, treptat se dezvoltă artrite simetrice – mai frecvent la articulațiile mici ale mâinilor. Artralgiile și redoarea matinală treptat se intensifică, fiind uneori însoțite de subfebrilitate inconstantă, fatigabilitate, inapetență și pierdere în pondere.

La 10-15% dintre pacienți **debutul este acut**. De regulă, pacientul se culcă seara sănătos, iar dimineața se scoală anevoios din pat din cauza tumefierii articulațiilor, artralgiilor și redorii pronunțate. În cazul dezvoltării poliartritei acute, ziua brusc apar dureri în articulații, care cresc rapid în intensitate, concomitent dezvoltându-se tumefierea articulațiilor, febra înregistrând 38°C și mai mult.

La 15-20% dintre pacienți se întâlnește un tip “intermediar” de debut, manifestările clinice ale poliartritei dezvoltându-se pe parcursul a câtorva zile de la debutul artralgiilor.

În AR se poate dezvolta inflamația oricărei articulații care are membrană sinovială. Însă, pentru stadiul incipient al bolii este caracteristică afectarea articulațiilor mici ale mâinii – metacarpofalangiene, interfalangiene proximale și carpiene (65-90%). Dintre articulațiile mari pot fi afectate articulațiile genunchilor, mai rar articulațiile coatelor, talocrurale și mai rar - articulațiile humerale. Afectarea articulațiilor coxofemorale în debutul AR nu este caracteristică. Uneori se înregistrează dureri în regiunea cervicală a coloanei vertebrale și în articulațiile temporomandibulare.

Pentru AR este caracteristică **poliartrita (≥ 5 articulații)**. Însă, în prima perioadă, uneori poate fi oligoartrită (2-4 articulații inflamate) sau chiar monoartrită. Acest caracter al afectării articulare se poate menține câțiva ani.

Un semn clasic al AR reumatoide este **simetricitatea afectărilor articulare**, fiind înregistrată în debut la 70% dintre pacienți, iar la sfârșitul primului an de boală - la 85%. Inflamația articulațiilor simetrice nu are loc întotdeauna sincronizat - la început se dezvoltă artrita uneia din ele, iar peste câteva zile sau săptămâni apare artrita articulației simetrice. Chiar și în stadiul desfășurat al bolii, pe lângă afectarea simetrică a articulațiilor, pot exista timp îndelungat artrite unice nesimetrice. Când e vorba despre articulațiile interfalangiene, metacarpofalangiene și metatarsofalangiene, simetrică se consideră afectarea oricărei articulații din fiecare grup indicat.



Fig. 1. Bursita olecranonului și nodul subcutanat. Tumefierea și eritemul olecranonului cauzate de bursita septică, după incizie și drenare. Un nodul subcutanat se prezintă distal de bursa olecranonului. Fiecare din aceste leziuni ar putea servi ca poartă pentru o infecție sistemică

Redoarea matinală este, de asemenea, o trăsătură clinică foarte importantă în AR. Ea se caracterizează ca o rigiditate, mobilitate îngreunată sau redusă în articulații și în grupurile de mușchi din vecinătatea articulațiilor afectate, fiind evidentă dimineața după deșteptare sau după repaus funcțional îndelungat. Această senzație diminuează concomitent cu reducerea activității bolii, iar în remisiuni - dispare. La pacienții cu AR, redoarea matinală are o durată de la 30 minute până la câteva ore, iar în evoluțiile grave poate dura pe parcursul zilei depline.

Semnele clinice generale ale inflamației articulare sunt, de obicei, nespecifice: tumefierea articulațiilor afectate (fig. 1), creșterea locală a temperaturii, dureri în timpul mișcărilor active și pasive în articulațiile afectate, la palpația lor sau chiar în repaus; contracturi fibroase sau cauzate de durere, limitarea mișcărilor în aceste articulații. Tegumentele în regiunea articulațiilor afectate nu-și schimbă culoarea niciodată.

Particularitățile afectării articulare în AR. Articulațiile mici ale mâinilor sunt implicate în proces la aproximativ 90% dintre pacienți. În primele stadii

ale afecțiunii se dezvoltă tumefierea articulațiilor interfalangiene proximale, fiind dureroase și având aspect fusiform, metacarpofalangiene (mai frecvent II și III) și radiocarpiane. Pe lângă artritele propriu-zise, mai pot apărea inflamația și tumefierea tecii tendinoase musculare – a flexorilor și extensorilor. Mobilitatea articulațiilor este limitată din cauza durerilor. În cazul tratamentului ineficace și al progresiei maladiei este posibilă apariția noilor simptome și dezvoltarea deformațiilor caracteristice pentru AR, care în majoritatea lor sunt condiționate de afectarea tendoanelor. Cele mai tipice deformații sunt devierea degetelor 1-4 în articulațiile metacarpofalangiene în direcția medială (deviație ulnară), hiperextensia în articulațiile interfalangiene proximale în asociere cu flexia în cele distale (deformație de tip „gât de lebădă”, *fig. 2*), flexie stabilă în articulațiile interfalangiene proximale și extensie în cele distale (deformație de tip „butonieră”). În caz de rupere completă a tendoanelor (mai des a celor extensoare), mișcările corespunzătoare ale degetelor devin imposibile și ele „atârână”. Afectarea articulațiilor interfalangiene distale în perioada de debut al AR nu este caracteristică, însă în evoluțiile de durată, uneori poate avea loc și afectarea lor. Artrita articulațiilor carpiene poate provoca distrucția oaselor mici, formând în continuare un „bloc osos” unic, care dezvoltă anchilozarea lor în articulațiile metacarpocarpiane.



Fig. 2. Deformările în butonieră și gât de lebădă. Sus – butoniera – flexia în articulația i/falangiană proximală și hiperextensia în articulația i/f distală. Jos – gât de lebădă – flexia în articulația metacarpofalangiană, în i/falangiană proximală – hiperextensie și flexie în art. i/falangiană distală – pot fi mobile, alunecătoare și fixate. Patogenia poate fi legată cu implicarea art. i/f prox sau metacarpofalangiene. Asocierile implicării articulațiilor i/falangiene proximale și metacarpofalangiene sunt mai puțin frecvente.

Anchilozarea articulațiilor radiocarpiane se întâlnește rar. Procesul inflamator în ele se manifestă prin tumefiere, dureri la mișcări și palpație.

Articulațiile cotului sunt afectate în AR destul de frecvent, primele semne fiind durerea și limitarea mișcărilor în ele. Contracturile flexorii și extensorii se întâlnesc mai des decât tumefierea certă inflamatorie a lor și este foarte important de a le depista în timpul examinării pacientului. Uneori poate avea loc strangularea nervului cubital cu parestezia regiunii inervate de el.

Afectarea articulațiilor umărului se manifestă mai frecvent prin dureri în timpul mișcărilor și palpației, prin tumefierea și creșterea temperaturii locale, fiind rar întâlnită. Limitarea mișcărilor în aceste articulații din cauza durerilor duce la atrofia mușchilor. Slăbirea capsulei articulare se poate solda cu subluxații ale capului humerusului.

Dintre **articulațiile mici** ale piciorului mai des sunt afectate cele metatarsofalangiene, mai ales cele laterale (III, IV, V). Durerea și tumefierea lor, uneori, pot fi primele simptome ale maladiei. În caz de progresie a AR se dezvoltă deformații caracteristice acestor articulații: devierea degetelor în direcție laterală, hallux valgus, subluxația degetelor în sus. Sunt afectate frecvent și articulațiile interfalangiene proximale, ce se manifestă prin tumefiere și dureri la palpație. În evoluție de durată, ca urmare a subluxațiilor degetelor în sus, are loc flexia în articulațiile interfalangiene proximale, care și mai mult îngreunează mersul pacientului și contribuie la formarea calozităților. Ca rezultat al deformațiilor, poate avea loc strangularea nervilor plantari cu apariția sindromului canalului tarsian, cu dureri și parestezii în regiunea medială a plantelor, care se accentuează noaptea sau în timpul mersului.

Articulațiile genunchilor în AR sunt afectate frecvent, boala manifestându-se prin dureri (mai ales în timpul mersului) și prin tumefiere. Balotarea rotulei confirmă prezența exsudatului inflamator intraarticular. Afectarea tendoanelor și ligamentelor, inclusiv atrofia musculară (îndeosebi m. cvadriceps) pot cauza instabilitatea articulațiilor genunchilor sau devierea în poziție valgus sau varus. Dacă cavitatea articulară comunică cu bursele mușchilor gastrocnemian și membranaceu, acumulările de exsudat pot condiționa apariția chistului Baker în spațiul popliteu.

Artrita șoldului (coxofemurală) se întâlnește mai rar, primele semne ale ei fiind durerea în regiunea articulației și în regiunea inghinală la mișcări, șchiopătare; senzația de scurtare a piciorului corespunzător. Implicarea în proces a articulațiilor șoldului cauzează tulburări funcționale severe și invalidizarea pacientului. În ultimii 15-20 de ani tot mai frecvent se atestă necroza aseptică a capului osului femural, uneori fiind bilaterală.

Afectarea coloanei vertebrale este, de asemenea, rară și interesează segmentul cervical, potențial determinând subluxații în articulația atlantoaxială, prin inflamația bursei situată între axis și ligamentul transvers. Artrita articulațiilor interapofizare se produce mai ales între vertebrele C₃, C₄, C₅ și poate fi cauzată de spondilolistesis. Artrita temporomandibulară este mai frecventă. Printre arti-

culațiile afectate, mai rar se remarcă cele cricoaritenoidiene, sternoclaviculare, acromioclaviculare datorită existenței unei sinoviale reduse.

Manifestări extraarticulare. De obicei manifestările extraarticulare apar în cazurile mai grave de boală. **Nodulii reumatoizi** subcutani reprezintă cele mai frecvente și specifice semne extraarticulare ale AR, depistate la aproximativ 10% dintre pacienții cu AR seropozitivă. Localizările lor preferențiale se consideră suprafețele de extensie sau de presiune (cot, occiput, sacru), bursele sau tendoanele. Uneori sunt mobili, însă, mai des, ei sunt aderenți la periost sau la tendon. Dimensiunile lor variază între 3-4 cm în diametru, iar numărul lor variază de la unu la câteva zeci; în majoritatea cazurilor nu produc dureri. Localizarea lor extrategumentară (viscerală) este rar întâlnită: în miocard, pericard, pe valve, pe retină, în creier. Biopsia lor, uneori, este necesară pentru a-i deosebi de tofii gușoși, de xantoame sau de chisturi sebacee.

Mușchii sunt afectați frecvent în AR, slăbiciunea și atrofia musculară înregistrându-se la aproximativ 75% dintre pacienți. Cauza acestor simptome este reducerea activității musculare din cauza durerilor și, îndeosebi, contracturile mușchilor. Însă, la unii bolnavi se dezvoltă și miozita reumatoidă propriu-zisă, confirmând (în afară de palpația dureroasă a mușchilor) creșterea nivelului enzimelor "musculare" (transaminaze, aldolază, creatininfosfokinază) și modificările inflamatorii în biopsiatele musculare relevate la examenul histologic.

Vasculita reumatoidă a arterelor mici și medii poate determina polineuropatii, ulceratii cutanate, infarcte viscerale.

Manifestările pleuropulmonare au loc din cauza afecțiunii pleurale, fibrozei interstițiale, a nodulilor pulmonari și vasculitei, pleura fiind atacată cel mai frecvent. În cazul prezenței exsudatului, acesta înregistrează valori scăzute ale glucozei, ale fracțiilor complementului, creșterea conținutului de imunoglobuline și de factor reumatoid. Pneumotoraxul, care se produce foarte rar, este consecința ruperii în cavitatea pleurală a unui nodul reumatoid plasat subpleural.

Manifestările cardiovasculare clinice sunt rare, deși pericardita este identificată la aproximativ 40% dintre bolnavii decedați. Nodulii reumatoizi din miocard pot determina tulburări de conducere, iar cei de pe valve pot cauza insuficiență valvulară. Sunt cazuri foarte rare când se dezvoltă vasculită coronariană, ce poate provoca uneori infarct miocardic acut.

Manifestările neurologice de tipul polinevritei (parestezii, paralizii, areflexie) sunt consecința vasculitei vasa nervorum. Alteori, neuropatia periferică este urmarea compresiunii prin inflamație sau edem. Mielopatia cervicală, care poate apărea uneori, este consecința distrucției ligamentului transvers al atlasului și subluxației posterioare a axisului prin compresiunea măduvei spinării.

Manifestările oculare se dezvoltă la 1-10% dintre pacienți, mai ales la femei: cheratoconjunctivită, episclerită, sclerită și, mai rar - scleromalacia perforans.

Sindromul Felty reprezintă o variantă a AR, fiind atestat la aproximativ 0,5% dintre pacienți și caracterizându-se prin asocierea la AR a splenomegaliei și a neutropeniei. Acest sindrom se dezvoltă la pacienții cu AR seropozitivă clasică

(predominant erozivă) cu vârste cuprinse între 18-70 ani (mai des între 30-50 ani), la femei întâlnindu-se de două ori mai frecvent. De regulă, sindromul Felty apare peste 10-15 ani după debutul AR. Activizarea segmentului macrofagal al sistemului imun declanșează creșterea constantă în dimensiuni a splinei în asociere cu intensificarea funcției ei și dezvoltă sindromul de hipersplenism, având drept consecință citopenia sangvină (leucopenie, uneori și asocierea anemiei și trombocitopeniei). Bolnavii atestă pierdere ponderală, extenuare rapidă, subfebrilitate, reducerea capacității de muncă, predispoziție către infecții intercurrente frecvente, ulcere la gambe.

Amiloidoza secundară în AR poate fi considerată cea mai gravă complicație, deoarece este cea mai frecventă cauză a mortalității. Această complicație se dezvoltă la orice vârstă, inclusiv la copii, incidența ei sporind odată cu durata maladiei, îndeosebi la pacienții cu activitatea înaltă a procesului inflamator, rezistenți la tratament. Manifestarea clinică importantă a amiloidozei secundare în AR constituie amiloidoza renală, cu proteinurie (care progresează, înregistrând $\geq 2-3$ g/l), fără modificări în sedimentul urinei. Astfel, treptat, se dezvoltă sindromul nefrotic clasic cu hipoproteinemie și edeme, crește conținutul seric al α_2 -globulinelor și colesterolului, sporește VSH-ul până la 60-70 mm/oră. În final, se dezvoltă insuficiența renală cronică, care progresează rapid spre stadiul de uremie depășită.

EXPLORĂRI PARACLINICE. O mare parte a explorărilor (cu excepția factorului reumatoid), utilizate în AR, au un caracter nespecific, reflectând prezența și gravitatea procesului inflamator, corelate cu gradul de activitate al bolii.

Analiza generală a sângelui depistează anemie normocromă (ca rezultat al eliberării insuficiente a fierului din celulele sistemului reticuloendotelial, a microhemoragiilor în urma administrării antiinflamatoarelor, al procesului hemolitic autoimun sau al reacțiilor toxice medicamentoase), mai rar – trombocitoză, leucocitoză ușoară, uneori – eozinofilie. Creșterea VSH-ului constituie un indicator important al activității AR.

Factori caracteristici reprezintă reducerea nivelului de albumină serică, creșterea moderată a γ -globulinelor și mai importantă a α_2 -globulinelor și a fibrinogenului, creșterea nivelului seric al globulinelor, în special al IgG. Reflectă prezența procesului inflamator, de asemenea, creșterea serică a ceruloplasminei, al componentului III al complementului, proteinei C-reactive (PCR) și a componentului seric al amiloidului secundar (SAA).

Lichidul sinovial (extras din articulația inflamată a genunchiului) are transparență și vâscozitate redusă, este de culoare opalescentă sau gălbuie, conține leucocite 5-100.000 în 1 mm^3 (de obicei 20-40.000), majoritatea fiind polimorfonucleare (printre acestea se depistează așa-numitele ragocite, care conțin în interior granulații constituite din complexe imune formate din IgG, factor reumatoid și fracții de complement, ceea ce explică nivelul scăzut al acestuia în lichidul sinovial); este tipică neutrofilia – peste 50%, conținutul de zahăr în acest lichid este redus. O importanță mare pentru diagnostic o are determinarea factorului

reumatoid clasic din clasa IgM în lichidul sinovial, ceea ce permite stabilirea diagnosticului de AR seropozitivă, chiar atunci când acesta lipsește în ser.

Factorul reumatoid a fost descoperit de către E. Waaler în anul 1940 în serul bolnavilor cu AR. El reprezintă un anticorp de clasa IgM către fragmentul-Fc al IgG și se determină prin reacția de hemaglutinare ($>1:32$) și prin latex-test ($>1:40$). Prezența factorului reumatoid nu stabilește diagnosticul de AR, dar poate preciza prognosticul bolii, deoarece titrele mari ale acestuia corespund unei evoluții severe și manifestărilor frecvente extraarticulare. Pacienții cu noduli reumatoidi și vasculite au întotdeauna factorul reumatoid prezent. El poate apărea, însă, și la 5% dintre persoanele sănătoase, în lupusul eritematos sistemic (LES), sindromul Sjögren sau boli cronice de ficat, tuberculoză, sarcoidoză.

Anticorpul antinucleari sunt prezenți la 10% dintre bolnavi, aceasta ducând uneori la confuzii diagnostice. Valorile complementului seric sunt normale sau crescute ușor.

Artroscopia permite determinarea extensiei leziunilor în vederea stabilirii tipului de intervenție chirurgicală, dar permite și prelevarea biopsiilor. Biopsia sinovială este indicată în cazul unor afectări monoarticulare, pentru a exclude alte maladii (sarcoidoză, tuberculoză articulară etc.).

Radiografia osteoarticulară deține pondere diagnostică mare, mai ales într-un context clinic sugestiv. În stadiile precoce nu se evidențiază modificări semnificative osteoarticulare. Osteoporoza juxtaarticulară devine evidentă după câteva săptămâni de la debutul bolii. Distrugerea cartilajului articular sub influența enzimelor din lichidul sinovial se produce după câteva luni de boală activă și determină îngustarea spațiului articular. Eroziunile marginale reprezintă semnul cel mai caracteristic al AR, producându-se în locul de inserție a sinoviei pe os și sunt cauzate de resorbția osoasă ce are loc sub influența de vecinătate a panusului. După o evoluție îndelungată, conturul osului poate fi deteriorat profund. Reacția periostală și osteofitică este absentă. Deformarea articulară, dezaxarea oaselor și anchiloza se întâlnesc în stadiile tardive ale bolii. Leziunile sunt, în general, simetrice, deși debutul bolii poate fi uneori monoarticular.

CLASIFICAREA ARTRITEI REUMATOIDE. Clasificarea AR, folosită la formularea diagnosticului, ține de diverși parametri. Se iau în considerare conținutul în ser și/sau în lichidul sinovial al factorului reumatoid (AR seropozitivă sau seronegativă), afectarea sistemică, activitatea procesului inflamator, stadiul radiologic al afectărilor articulare și starea funcțională a articulațiilor. În prezent sunt evidențiate trei grade ale activității AR: unu (minimă), doi (medie), trei (maximă). Pentru determinarea gradului de activitate se folosesc indici atât clinici (numărul articulațiilor inflamate, gradul de manifestare a artritelor, prezența manifestărilor extraarticulare, febra, pierderea ponderală), cât și de laborator (Hb, VSH, PCR, sulfomuroidul, numărul de leucocite în exsudatul articular etc.). Absența semnelor clinice și de laborator ale activității inflamatorii se consideră drept remisiune clinică (activitate de gradul 0). Criterii unificate ale activității AR nu există, de aceea, la determinarea gradului de activitate, până în prezent există un oarecare subiectivism.

Remisiunea conform American College of Rheumatology definition este considerată atunci, când sunt prezente pe parcursul a minimum două luni 5 din cele 6 criterii expuse mai jos:

- Durata redorii matinală < 15 min;
- Absența oboselii, extenuării;
- Absența durerilor în articulații;
- Absența limitării mobilității articulare și durerilor la mișcări;
- Absența edemației articulațiilor și burselor tendoanelor;
- VSH-ul < 30 mm/oră la femei și < 20 mm/oră la bărbați.

Stadiile AR ce caracterizează progresia afectărilor articulare sunt determinate radiologic după criteriile lui O. Steinbrocker (1949) (clasificarea se face în funcție de starea anatomică):

Stadiul I, precoce:

- Absența modificărilor distructive la examenul radiologic;
- Se pot depista semne radiologice de osteoporoză.

Stadiul II, moderat:

- Radiologic se determină semne de osteoporoză cu distrucție nesemnificativă sau fără ea a osului subcondral, poate fi distrucție neînsemnată a cartilajului;
- Absența deformațiilor articulare, dar poate fi limitarea volumului de mișcări în articulație;
- Atrofia mușchilor adiacenți articulației;
- Sunt posibile modificări ale țesuturilor moi extraarticulare (noduli, tendo-vaginită).

Stadiul III, sever:

- Semne radiologice de distrucție a cartilajului și osului în asociere cu osteoporoză;
- Deformația articulațiilor: subluxație, deviere ulnară sau supraextensie, fără anchiloză fibroasă sau osoasă;
- Atrofie musculară pronunțată;
- Sunt posibile modificări ale țesuturilor moi extraarticulare (noduli, tendo-vaginită).

Stadiul IV, terminal:

- Anchiloză fibroasă sau osoasă;
- Criteriile stadiului III.

În cazul determinării insuficienței funcționale articulare (IFA) sunt folosite următoarele gradații (clasificarea clinico-funcțională):

- Clasa I – capacitate nealterată de efectuare a tuturor activităților zilnice;
- Clasa II – limitare moderată a activității funcționale (activitățile zilnice pot fi efectuate, dar cu durere și reducerea mobilității articulare) și menținerea capacității de autoîngrijire;
- Clasa III – pierderea capacității de a îndeplini activități profesionale și limitarea moderată a capacității de autoîngrijire;

- Clasa IV – imobilizarea la pat sau la scaunul cu roțile și pierderea capacității de autoîngrijire.

Exemple de formulare a diagnosticului:

- Artrită reumatoidă, seropozitivă (FR-pozitivă), activitate gradul 3, stadiul II, IFA clasa III.
- Artrită reumatoidă, FR-negativă, activitate gradul 1, stadiul IV, IFA clasa III, necroză aseptică a capului femural din dreapta.
- Artrită reumatoidă, FR-pozitivă, cu manifestări extraarticulare (noduli, neuropatie senzorială), activitate gradul 3, stadiul II, IFA clasa III.

Unii autori consideră necesară includerea în diagnostic a caracterului de evoluție a bolii: evoluție rapid progresivă (cu formarea rapidă a eroziunilor osoase, subluxațiilor și contracturilor) și evoluție lent progresivă (păstrarea funcțiilor articulare și absența distrucției osoase evidente, indiferent de evoluția de durată a bolii).

DIAGNOSTIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. În toate cazurile de stabilire a diagnosticului este necesar a folosi criteriile diagnostice ale AR, propuse în anul 1987 de către Colegiul American de Reumatologie (ARA):

- Redoare matinală cu durată de minim 1 oră.
- Tumefierea a cel puțin trei articulații din cele 14 grupuri de articulații (din dreapta și stânga): interfalangiene proximale ale mâinii, metacarpofalangiene, radiocarpene, ale coatelor, genunchilor, talocrurale și metatarsofalangiene.
- Artrită a articulațiilor mici ale mâinii - artrită în unul din cele trei grupuri articulare: interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, radiocarpene.
- Artrită simetrică a articulațiilor menționate în criteriul 2.
- Prezența nodulilor reumatoizi, determinați de medic.
- Prezența factorului reumatoid prin orice metodă a cărei sensibilitate înregistrează o pozitivitate până la 5% din lotul martor (persoane sănătoase).
- Modificări radiologice ale mâinii tipice pentru artrita reumatoidă, ce includ obligatoriu osteoporoza și eroziunile.

Pentru diagnosticul de AR trebuie să fie prezente nu mai puțin de 4 din cele 7 criterii, iar criteriile 1-2-3-4 trebuie să includă o durată de cel puțin 6 săptămâni.

Diagnosticul diferențial se impune mai ales în etapele inițiale ale AR, când boala poate fi confundată cu o multitudine de alte afecțiuni cu manifestări artralgice: osteoartrita deformantă, spondiloartrita anchilozantă, artrita psoriazică, artritele reactive, sindromul Still la adult, LES, artrita gutoasă, reumatismul articular acut.

TRATAMENT. Antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS). Tratamentul antiinflamator în AR începe cu AINS, care necesită a fi administrate timp îndelungat și în doze suficiente, tratamentul în curse de scurtă durată având o eficacitate neînsemnată. Cele mai bune rezultate se obțin în cazul administrării îndelungate a AINS cu perspectiva reducerii dozei sau chiar suspendarea lor pe fondul ame-

liorării stabile ca urmare a tratamentului de fond efectiv. Cele mai folosite AINS sunt (conform consecutivității reducerii activității antiinflamatorii) diclofenacul (voltaren, ortofen, diclofen, clodifen, naclofen, dicloberl, rapten, maxi, refen retard ș.a.), indometacina (metindol), piroxicamul (feldene, hotemin, erazon), naproxenul (naprosyn), flugalin, ibuprofen (brufen, burana ș.a.); butadionul și aspirina fiind considerate drept preparate de rezervă. Dozele nictemerale pentru diclofenac și indometacină constituie 150 mg, piroxicam 30-40 mg, naproxen 0,75-1,0 g, flugalin 300 mg, ibuprofen 1200-1600 mg, butadion 0,45 g, aspirină 3-4 g. Toate AINS se administrează postprandial, doza nictemerală după posibilități fiind repartizată uniform pe parcursul zilei. Mecanismul comun al acțiunii curative și efectelor adverse ale AINS este considerată inhibarea activității ciclooxigenazei ((COX) – fermentul-cheie în metabolismul acidului arahidonic) și frânarea sintezei de prostaglandine. Anume prin acest mecanism se explică efectele adverse caracteristice pentru majoritatea AINS, cum ar fi gastropatiile (greață, dureri abdominale, diaree, croziuni și ulcere ale mucoasei gastroduodenale, uneori cu hemoragii masive), majorarea tensiunii arteriale, retenții hidrice, cefalee, reacții bronhospastice.

Tratamentul începe cu unul din preparatele AINS. Combinarea lor este nedorită în legătură cu creșterea riscului dezvoltării efectelor adverse. Este imposibil de a prezice din timp eficacitatea unui preparat din grupul AINS, însă, pentru majoritatea pacienților, pot fi formulate următoarele reguli: datorită posedării unei acțiuni evidente antiinflamatorii și antidolore în asociere cu toleranță bună și prezența pe piața farmaceutică sub diferite forme (pastile, supozitoare, fiole, gel), diclofenacul este considerat cel mai bun, fiind preparatul de primă linie pentru tratamentul antiinflamator nesteroidian al AR. Dacă eficacitatea sau tolerarea diclofenacului este nesatisfăcătoare, se administrează alt preparat AINS în consecutivitatea descrisă mai sus. Totodată trebuie menționat că indometacina și butadionul posedă acțiune antiinflamatorie mai puternică ca diclofenacul, dar sunt tolerate mai rău, fiind deseori înregistrate reacții dispeptice și alergice. Butadionul mai poate cauza retenții hidrice și leucopenie, indometacina – cefalee și vertij, ceea ce impune precauție în caz de administrare persoanelor, profesia cărora necesită coordonare precisă a mișcărilor și concentrarea atenției. Efectul antiinflamator al piroxicamului se manifestă clar doar în cazul administrării lui în doze foarte mari – până la 60 mg/zi, însă creează pericolul dezvoltării complicațiilor ulceroase, de aceea, de regulă, este indicat în doze mai mici (40 mg și mai puțin), manifestând o acțiune terapeutică moderată. Naproxenul și flugalinul cedează indometacinei și butadionului după efectul terapeutic, dar sunt tolerate mai bine. O activitate antiinflamatorie și mai slabă o deține ibuprofenul, dar este folosit frecvent, pentru că posedă acțiune vădită antidolore și se tolerează bine. Aspirina și butadionul, în prezent, practic, nu sunt folosite din cauza tolerării lor insuficiente, dar uneori administrarea lor poate deveni individual justificată (spre exemplu, în cazul prezenței bronhospasmului prostaglandindependent tratamentul se poate face numai cu butadion, care nu frânează sinteza prostaglandinelor).

Acțiunea terapeutică a AINS în AR (în primul rând reducerea artralgiilor și mai puțin a modificărilor exsudative în articulații), dacă poate fi obținută la pacient, se manifestă foarte rapid, primele semne de ameliorare fiind manifeste chiar în primele zile. Dacă efectul AINS dat lipsește pe parcursul a 2-3 zile, acest preparat trebuie înlocuit. Dacă în termenul indicat au apărut semne de ameliorare, dar insuficientă, tratamentul cu atare preparat se prelungește până la o săptămână. Dacă nici în acest termen ameliorarea nu e semnificativă, preparatul trebuie înlocuit cu altul.

La pacienții cu sindrom algic foarte pronunțat, de obicei, se obține o ameliorare prin administrarea AINS intramuscular (diclofenac 75-150 mg/zi) în decurs de 5-10 zile, ulterior trecând la administrare per os.

AINS pentru aplicare locală (naclofen gel, rheumarene gel, profenid gel, erozon gel, fastum gel, feldene gel, dolgit cremă, unguent indometacini ș.a.) în tratamentul AR au o importanță doar auxiliară. La pacienții cu evoluție ușoară a bolii pe parcursul folosirii lor se poate reduce doza preparatului AINS administrat per os. Efectul local al unguentului se poate amplifica prin utilizarea lui în asociere cu Dimethylsulfoxid (Dimexid), raportul fiind de 4:1 sau 5:1.

Importanța strategică a AINS în AR constă în faptul că anume ele determină acțiunea curativă în prima perioadă a tratamentului, când încă nu s-a manifestat efectul curativ al preparatelor de fond, iar în continuare sinergic cu acestea, frânează procesul inflamator reumatoid, chiar dacă importanța lor devine mai mică.

Glucocorticoizii (GC). În caz de absență a efectului curativ al AINS asupra sindromului articular și la pacienții cu febră și manifestări extraarticulare (neurite cu tulburări motorii, pericardite, pleurite, vasculite) se aplică tratamentul antiinflamator cu glucocorticoizi, administrați per os. Prezența doar a nodulilor reumatoizi, a formelor lejere de neuropatii senzoriale nu necesită administrarea GC. Principalii GC sunt prednisolonul și methylprednisolonul, însă prednisolonul este preparatul-etalon, iar ceilalți GC se administrează în doze echivalente (5 mg prednisolon, 4 mg methylprednisolon sau triamcinolon și 0,75 mg dexametazon).

Tratamentul pacienților cu AR se începe cu doze mici: 10-15 mg prednisolon/zi. Pentru obținerea unui efect clinic evident, treptat trebuie redusă această doză cu 1/4-1/8 din pastilă după fiecare 5-7 zile, până la suspendarea totală a GC (ce nu este posibil întotdeauna) sau până la doza minimă de menținere. Dacă în procesul unei astfel de reduceri a dozei, la un moment dat, starea pacientului se înrăutățește (mărirea artralgiilor ș.a.), doza GC se majorează puțin și scăderea ei ulterioară temporar se stopează. În caz de forme grave hiperpiretice și articular-viscerale de AR, doza prednisolonului uneori e necesar a fi majorată până la 25-40 mg/zi. Unii pacienți sunt nevoiți să se trateze cu GC ani întregi sau, uneori, toată viața. Această situație nu trebuie dramatizată, esențialul constă în faptul de a nu folosi neargumentat doze de menținere mari (mai mari de 5-7,5 mg/zi). Reducerea dozei sau, cu atât mai mult, suspendarea GC se va efectua doar în perioada când se manifestă puternic efectul curativ al preparatelor de fond cu acțiune prelungită, adică la câteva luni de administrare a acestora.

Dacă GC se administrează după tratamentul neefectiv anterior antiinflamator nesteroidian, tradițional ei se adăunează AINS. În realitate aceasta însă nu este argumentat. În această situație ar fi mai binevenită substituirea AINS cu GC și dacă acest tratament este eficace, dispare necesitatea de a combina GC cu AINS (cu atât mai mult cu cât unele efecte adverse specifice lor (cum ar fi cele gastrointestinale) pot spori). Dacă, însă, manifestările inflamației reumatoide, în particular sindromul algic, sunt inhibitate de către prednisolon insuficient, atunci combinarea lui cu AINS devine argumentată. Uneori AINS sunt necesare doar în perioada de reducere a dozelor GC. Pacienții cu AR de vârstă înaintată (75-80 ani), de regulă, tolerează dozele mici de prednisolon mai bine decât cele de AINS, care la această vârstă mai frecvent provoacă ulcere gastroduodenale.

În ultimul timp, tot mai des se recomandă a se administra doza nictemerală de GC o dată în zi, dimineața, și chiar a se administra GC peste o zi (pentru a scădea acțiunea inhibitoare asupra funcției cortexului suprarenal), însă concomitent cu aceasta, efectul antiinflamator al GC scade esențial și efectul lor curativ devine insuficient. De aceea, atare metodă de administrare este argumentată doar în variantele ușoare de AR sau la sfârșitul perioadei de reducere a dozei, când aceasta este minimă. Dacă terapia hormonală se începe cu doza de 5 mg/zi, desigur se administrează într-o priză dimineața. În cazul dozelor nictemerale mai mari, ele urmează a fi repartizate în 2-3 prize pe zi. Dacă pacientul administrează prednisolon în 3 prize pe zi, scăderea se începe de la doza de seară, apoi cea de la prânz, apoi cea matinală.

Nu se consideră rațional de a administra pacienților cu AR glucocorticoizi parenteral, inclusiv intramuscular, deoarece se metabolizează mai rapid și la administrarea aceleiași doze efectul curativ este mult mai mic. În unele cazuri (de exemplu în cazul ulcerului peptic) este posibilă administrarea GC în supozitoare rectale, însă doza lor este necesar să fie majorată de 1,2-1,5 ori.

În tratamentul AR se practică și administrarea intraarticulară a GC. În trecut, indicația ca argument pentru această metodă se considera inflamația unei sau mai multor articulații, care nu reacționau la tratamentul sistemic activ. În prezent, această metodă este folosită pe larg, inclusiv în varianta de poliartrită. La majoritatea pacienților cu AR activă pe fond de tratament cu AINS și preparate de fond, administrarea repetată a GC intraarticular în articulațiile inflamate permite evitarea administrării lor sistemice și menținerea unei stări satisfăcătoare până la apariția efectului curativ al preparatelor de fond. Aceasta este condiționată atât de efectul antiinflamator local pronunțat al hormonoterapiei intraarticulare, cât și de efectul ei sistemic semnificativ, ce își are reflectare și în alte articulații. GC pentru administrare intraarticulară utilizați în prezent sunt: kenalog (40 mg triamcinolon acetonid în 1 ml), depo medrol (40 mg methylprednisolon-acetat în 1 ml), diprosan (combinarea a 2 mg de betametason cu absorbție rapidă și a 5 mg betametason cu absorbție lentă într-un mililitru). Ultimele două preparate se deosebesc prin dimensiunile mici ale cristalelor pe care le au, ceea ce permite evitarea complicațiilor (rar întâlnite) de tipul artritei microcristalice (în decursul primelor 1-2 zile după administrare). În articulațiile mari se administrează de

obicei 0,5-1 ml, în cele medii – 0,5 ml, în cele mici - 0,25 ml. Într-o zi, GC se pot administra în câteva articulații, dar nu mai mult de 1 ml. Conținutul fiolei pentru comoditate poate fi dizolvat în câțiva mililitri de soluție fiziologică.

Durata efectului curativ local al GC variază de la câteva zile până la câteva luni, efectul fiind maxim în cazul primelor administrări. Frecvența administrării în una și aceeași articulație este de o dată la 6 luni sau chiar mai rar, însă în caz de artrite foarte pronunțate, mai ales la debut, se permite administrarea GC intra-articular de 2 ori pe lună. Cu cât mai manifest este procesul inflamator local, cu atât mai evident este efectul terapeutic local al GC. Se mai practică și administrarea periarticulară a GC (în special în caz de inflamație a articulațiilor mici) și administrare în chisturi și bursele inflamatorii. Injecțiile în tendoane și ligamente cauzează risc sporit în plan de producere a rupturilor acestor structuri.

În variantele cu evoluție severă a AR, ce nu se supun metodelor de tratament menționate mai sus, inclusiv administrarea GC sistemică și locală, se practică puls-terapia glucocorticosteroidă, ce constă în administrarea pe o durată scurtă de timp a megadozelor de GC (methylprednisolon sau Sol. Medrol). De regulă, se administrează intravenos în infuzie methylprednisolon câte 1000 mg/zi în decurs de trei zile sau (mai rar) de trei ori peste o zi. Rezultatele de obicei sunt foarte manifeste, efectul curativ menținându-se după ultima administrare mai multe zile, săptămâni sau chiar luni întregi. La unii pacienți, după puls-terapie sporește efectul terapeutic al GC administrați per os în continuare în doze moderate, care anterior nu dădeau rezultate vizibile. Indicațiile pentru puls-terapia cu GC sunt:

- AR cu evoluție severă, rezistentă la tratament, cu limitare considerabilă a mobilității pacientului;
- Vasculită, ce pune în pericol viața pacientului sau alte manifestări extra-articulare severe ale AR (trombocitopenie autoimună ș.a.);
- Necesitatea restabilirii rapide a capacităților funcționale ale pacientului.

Puls-terapia este în stare să amelioreze considerabil calitatea vieții pacienților cu AR. Administrarea repetată a puls-terapiei peste 1-3 luni la unii pacienți gravi permite să se mențină timp îndelungat ameliorarea clinică obținută după prima cură de tratament.

Pe lângă metoda clasică a **puls-terapiei**, mai există variante folosite mai rar în practica medicală, în care dozele de GC folosite variază între 100 și 2000 mg, iar uneori se recurge la administrarea doar o singură dată a unei doze mari. Însă, s-a dovedit că administrarea a 1000 mg de methylprednisolon favorizează ameliorarea clinică cu o durată mai îndelungată, comparativ cu administrarea dozelor mici.

Contraindicațiile absolute pentru administrarea puls-terapiei sunt hipertensiunea arterială necontrolată (necorijabilă), ulcerul peptic, bolile infecțioase concomitente, iar cele relative – diabetul zaharat și psihozele endogene. Complicațiile severe rar întâlnite sunt sepsisul, creșterea însemnată a valorilor tensiunii arteriale, dezvoltarea ulcerelor gastrice sau duodenale, necroze aseptice osoase. Administrarea intravenoasă a dozelor mari de methylprednisolon se face temperat, în nu mai puțin de 30-40 minute, în caz contrar sporește pericolul apariției

aritmilor severe. Paralelism între gradul de manifestare a efectelor curative și a efectelor adverse în puls-terapie nu există.

Preparatele de fond. După cum s-a menționat deja, preparatele de fond se administrează imediat după stabilirea diagnosticului de AR. Gradul de manifestare și durata efectului curativ ale acestor remedii determină în mare măsură evoluția și prognosticul afecțiunii.

Datorită eficacității înalte și a metodei comode de administrare, **metotrexatul** (MTX) se consideră preparatul de elecție din acest grup, fiind totodată bine tolerat în majoritatea cazurilor. De aceea, dacă nu sunt contraindicații directe, de regulă, tratamentul de fond se începe cu metotrexat în doze mici, ceea ce practic exclude problema apariției reacțiilor adverse. El se administrează în doză de 7,5 mg pe săptămână, câte 2,5 mg peste fiecare 12 ore (în decurs de două zile consecutive, de exemplu: luni dimineața – 1 p. (2,5 mg), luni seara – 1 p. (2,5 mg) și marți dimineața – 1 p. (2,5 mg) după mese, apoi făcându-se întreruperi până luna viitoare). Primele semne de ameliorare clinică apar la sfârșitul primei luni de tratament și în continuare sunt în creștere. Când este bine tolerat și eficace, metotrexatul poate fi administrat câțiva ani. În caz de obținere a unei remisiuni clinice sau dacă este insuficient tolerat, doza poate fi scăzută până la 5 mg/săpt. Lipsa efectului în decurs de 3-4 luni este o indicație pentru suspendarea acestui preparat. Dacă ameliorarea este insuficientă, doza se mărește până la 10, iar în continuare până la 12,5; 15; 17,5; 20 mg în interval de 3 luni (administrare, de asemenea, în 3 prize), sub protecția acidului folic. La necesitate, metotrexatul se poate administra intramuscular cu același efect curativ, toată doza săptămânală administrându-se într-o singură injecție.

În dozele menționate, metotrexatul se tolerează, de obicei bine. Cele mai des întâlnite efecte adverse sunt: greața și gastralgii, mai rar – diaree, stomatită, leucopenie, și mai rar – reducerea numărului de trombocite, eritrocite în sângele periferic, reacții alergice cutanate, creșterea frecvenței infecțiilor intercurrente. Printre preparatele cu acțiune imunodepresivă folosite în reumatologie, Metotrexatul este considerat unicul preparat care în dozele recomandate nu posedă acțiune cancerigenă. Contraindicații pentru administrarea lui sunt hemocitopenia, infecțiile concomitente (inclusiv piodermia ș.a.), insuficiența renală (mai ales dacă pacientul paralel administrează AINS).

Din preparatele de aur în prezent, însă tot mai rar, este în folosință aurotiomalatul de sodiu – tauredon sau miocrizin, care se administrează intramuscular o dată în săptămână. La început se administrează 10 mg, a doua oară – 20 mg, iar în continuare câte 50 mg săptămânal. Ameliorarea clinică evidentă apare, de obicei, peste 3-4 săptămâni de tratament continuu. Lipsa efectului în acest termen constituie o indicație pentru suspendarea acestui preparat. Dacă preparatul este bine tolerat și efectiv, peste 7-8 luni se poate dezvolta remisiunea clinică totală sau parțială. În aceste cazuri se poate administra câte 50 mg peste 10-14 zile, iar dacă efectul terapeutic se menține constant în decurs de 3-4 luni, preparatul se poate administra o dată la 3 săptămâni. Dacă pe acest fundal apar semne de creștere a activității AR, se trece la o administrare săptămânală a aurotiomalatu-

lui. La o parte din pacienți însă, pe fondul administrării continue a auroterapiei, ameliorarea clinică stabilă pe parcursul mai multor ani poate trece în acutizare cu ineficacitatea în continuare a preparatelor de aur.

Efectele adverse ale preparatelor de aur parenterale se dezvoltă frecvent și sunt manifestate prin erupții cutanate, prurit, stomatită, conjunctivită, uneori în asociere cu eozinofilie. La unii pacienți se dezvoltă proteinurie, care dacă este ignorată poate cauza sindromul nefrotic. Mai rare sunt complicațiile hematologice, cum ar fi neutropenia, trombocitopenia sau chiar anemia aplastică. La unii bolnavi, după administrarea aurotiomalatului, se poate majora temporar (câteva zile) redoarea matinală, fatigabilitatea, artralgiile și mialgiile, uneori – chiar tumefierea articulațiilor. Sunt posibile simptome ca hiperemia feței, vertije, scăderea tensiunii arteriale. Reacțiile adverse întâlnite foarte rar sunt alopeția, enterocolita, irita, neuropatia, fibroza pulmonară, icterul colestatic. În caz de apariție a unei dermatite ușoare se reduce doza preparatului. În caz de dezvoltare a altor efecte adverse acest preparat se suspendează.

Auranofinul se recomandă câte 3 mg de 2 ori/zi (în doze de întreținere 1 dată/zi), administrându-se, de regulă, în formele cu evoluție ușoară ale maladiei. Acest preparat este tolerat mai bine, fiind practic lipsit de efecte adverse.

Contraindicațiile pentru administrarea preparatelor de aur sunt: semnele de afectare renală și hepatică, hemocitopeniile, graviditatea.

Ineficacitatea și intoleranța metotrexatului sau a preparatelor de aur într-o anumită măsură scad probabilitatea obținerii unei ameliorări clinice importante. În perspectivă, selecția preparatului de fond va depinde de severitatea procesului, determinată, de regulă, de prezența manifestărilor extraarticulare, intensitatea durerilor, numărul articulațiilor inflamate, de expresivitatea manifestărilor exsudative, de rapiditatea dezvoltării distrucțiilor osteocondrale și deformațiilor articulare. Dacă în baza acestor indicatori se stabilește evoluția severă sau medie, se poate alege unul dintre cele două preparate imunodepresive: azatioprina (imuran) și ciclosporina A (sandimmun); în caz de evoluție mai ușoară – sulfasalazina (Salazopiridazină).

Azatioprina după efectul său curativ este practic identică cu metotrexatul, dar este insuficient tolerată și mai incomodă în administrare. Ea se administrează în doză nictemerală de 2-2,5 mg/kg masă/corp, mai frecvent 150 mg/zi. Primele semne de ameliorare clinică apar peste 3-4 săptămâni. În caz de eficacitate evidentă și tolerare bună, peste 24 ore pacientului i se indică doze de menținere (100-75-50 mg/zi), care pot fi menținute câțiva ani. În administrarea asociată cu alopurinol, doza azatioprinei se reduce cu 75%. Reacțiile adverse includ greață, stomatită, reacții alergice, neutropenie, trombocitopenie, dereglări ale ciclului menstrual. Creșterea frecvenței infecțiilor intercurrente și riscul complicațiilor oncologice se atestă rar în literatură. Se recomandă a nu se administra în timpul sarcinii.

Ciclosporina A (sandimmun, neoral) este un imunodepresiv care, spre deosebire de reprezentanții clasici ai acestui grup, are acțiune selectivă asupra anumitor verigi concrete ale reacțiilor imune (în special asupra limfocitelor T),

adică nu posedă acțiune citotoxică generală și astfel într-o măsură mai mică favorizează dezvoltarea infecțiilor intercurente și inhibarea hemopoiezei. Preparatul se administrează per os în soluție sau în capsule în doză nictemerală de 2,5-3,5 mg/kg, doza inițială fiind, de obicei, de 150 mg/zi administrată în 2-3 prize după mese. Efectul curativ se dezvoltă treptat, de obicei la sfârșitul lunii a treia de tratament. Eficacitatea ciclosporinei A este analogică cu a azatioprinei și metotrexatului, ameliorând starea pacienților rezistenți la aceste preparate imunosupresive. Printre efectele adverse pot fi menționate creșterea valorilor tensiunii arteriale și reducerea funcției renale cu creșteri ale nivelului de creatinină în ser. Majorarea creatininemiei cu peste 30% de la valorile inițiale constituie o indicație pentru reducerea dozei, iar menținerea și în continuare a conținutului ridicat de creatinină indică suspendarea tratamentului cu acest preparat. Alte efecte adverse mai pot fi hirsutismul, hipertrofia gingiilor, vertijul și alte reacții vegetative, gastralgii, grețuri. Manifestările dispeptice și reacțiile vegetative, de regulă, dispar după reducerea temporară a dozelor.

Dacă tratamentul cu azatioprină și cyclosporină A se dovedește a fi ineficace, se poate administra cyclofosfamid, care nu cedează după eficacitate, dar se folosește mai rar din cauza potențialului său oncogen și teratogen mai sporit. Dozele nictemerale inițiale ale acestui preparat constituie 100-150 mg, primele semne de ameliorare clinică înregistrându-se peste 3-4 săptămâni, care se amplifică în continuare. După stabilizarea tabloului clinic dozele nictemerale treptat se reduc, dozele de menținere constituind 75-50-25 mg/zi. De obicei, cyclofosfamidul este tolerat bine, însă în urma administrării lui crește de câteva ori riscul apariției maldiilor maligne, îndeosebi a leucemiilor și limfoamelor, chiar și peste ani după suspendarea tratamentului. Printre efectele adverse putem menționa: căderea părului, sterilitatea sexuală în perioada tratamentului, afectarea vezicii urinare (cistită hemoragică, fibroză, cancer). Pentru profilaxia acestor complicații se recomandă folosirea în cantități mari a lichidelor și micțiuni frecvente. În insuficiență renală, doza nictemerală se micșorează.

Administrarea intraarticulară a cyclofosfamidului este o eroare, deoarece pentru a poseda proprietăți curative acest preparat trebuie să fie metabolizat în ficat. Așadar, în cavitatea articulară este administrată substanța inactivă, care urmează să se activeze numai după absorbția în circuitul sangvin.

În tratamentul de fond mai poate fi administrată sulfasalazina, ținând însă cont de faptul că acest preparat cedează cu mult în eficacitate preparatelor precedente și, astfel, șansele de a obține o ameliorare considerabilă sunt mai modeste. Sulfasalazina este tolerată însă mai bine. Se administrează în prima săptămână 0,5 g/zi, a doua săptămână 1 g/zi, a treia - 1,5 g/zi, dozele de tratament constituind 2-3 g/zi în 3 prize. Ameliorarea clinică, de obicei, survine peste 3 luni de tratament și este în continuare în creștere. Efectele adverse posibile includ: grețuri, dureri abdominale, cefalee, vertij, erupții cutanate alergice, leucopenie și/sau trombocitopenie.

Antipaludicele de sinteză (preparatele chinolonice sau antimalarice) delagil (clorochina) și plaquenil (hidroxiclorochina) sunt cele mai slabe remedii folosite

în tratamentul de fond al AR, fiind indicate numai în variantele cu evoluție ușoară, lent-progresivă a bolii. Doza terapeutică a delagilului constituie 0,25 g/zi, a plaquenilului – 0,2 g/zi; efectul terapeutic se manifestă abia peste 3 luni de tratament și e foarte modest. Efectele adverse se dezvoltă rar și includ grețuri, gastralgii, erupții cutanate, prurit, cefalee, vertij, pierdere ponderală, depigmentarea părului, leucopenie. Foarte rar au fost descrise depuneri de clorochină în corneea și modificări în retină, de aceea se recomandă examenul profilactic al medicului oculist o dată la 4-6 luni de tratament cu delagil. La apariția primelor acuze la nivelul organelor vizuale tratamentul se suspendează. Plaquenilul este tolerat mai bine.

Wobenzym, reprezentant din grupul preparatelor enzimoterapiei sistemice, este un antiinflamator și imunomodulator prin stimularea sistemului imun și stimularea fagocitozei monocitelor-macrofagelor, prin distrugerea complexelor imune circulante în pereții vaselor sangvine mici și eliminarea produselor de degradare a procesului inflamator în urma ameliorării microcirculației. Administrarea de durată (≥ 12 luni) a acestui preparat în artrita reumatoidă are o eficacitate analogică cu cea a preparatelor de aur aplicate intern, ceea ce justifică includerea wobenzymului în grupul preparatelor de fond, care e tolerat bine de către pacienți și e lipsit de reacții adverse. Preparatul se folosește cu succes în tratamentul de fond al AR, în monoterapie în variantele cu evoluție ușoară, lent-progresivă a bolii și în combinație cu alte preparate de fond în evoluțiile mai severe. Se recomandă a fi administrat în doze de 5-10 drajeuri de 3 ori/zi, doza de întreținere constituind 3 drajeuri de 3 ori/zi cu 40 min până la mese, cu cantități mari de apă. Pe fundalul tratamentului cu wobenzym are loc reducerea manifestărilor clinice și de laborator ale activității procesului imunoinflamator; devine, de asemenea, posibilă reducerea dozelor până la 30-50% a AINS, GC, imunosupresoarelor, constituind factor important în prevenirea efectelor adverse ale acestor preparate.

În ultimii ani s-au observat noi achiziții terapeutice patogenice specifice la tratamentul AR, ținta acestor preparate fiind citokinele proinflamatorii. Fiind denumită și terapie biologică, ea include tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-TNF α – infliximab (remicade) și tratamentul cu receptori solubili de TNF α – etanercept (enbrel).

TERAPIA BIOLOGICĂ ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

Ultimii ani s-au evidențiat prin progrese remarcabile în dezlegarea verigilor patogenice ale artritei reumatoide (AR), iar aceasta din urmă a determinat apariția unei noi abordări terapeutice prin utilizarea agenților biologici.

Agenții biologici sunt substanțe care posedă capacitatea de a interacționa cu componentele specifice ale inflamației, fiind evidențiate următoarele grupuri:

- anticorpi monoclonali(MAB)
- antagoniștii de receptor
- receptorii solubili

ANTICORPII MONOCLONALI – sunt produsul unei clone de limfocite. Primii anticorpi monoclonali sintetizați erau în majoritatea lor de origine murinică, de aceea și aveau un potențial sporit pentru dezvoltarea unor reacții anafilactice și a infecțiilor, în special la reluarea tratamentului. Ceva mai târziu, datorită progreselor de inginerie genetică s-a reușit de a obține anticorpi chimerici (imunoglobulină murinică la care fragmentul Fc este de origine umană), umanizați (la care și fragmentul Fab este de origine umană) sau anticorpi monoclonali în întregime umani.

ANTAGONIȘTII DE RECEPTORI – sunt proteine biologice inactive care intră în competiție cu citokinele față de receptorii lor membranari.

RECEPTORI SOLUBILI – reprezintă porțiuni extramembranare sau intracitoplasmice ale receptorului de membrană, care își menține afinitatea sporită față de citokina respectivă. Astfel, leagă citokina dată înainte ca aceasta să ajungă la celula țintă.

Din numărul sporit al agenților biologici, un număr redus și-a demonstrat eficacitatea sa în studiile experimentale și clinice, fiind inclus printre medicația utilizată în tratamentul pacienților cu artrita reumatoidă.

În funcție de țintele atacate, agenții biologici sunt clasificați în:

- agenți biologici împotriva unor ținte citokinice
- agenți biologici împotriva unor ținte noncitokinice

Tratamentul anticitokinic

Anticorpi monoclonali anti-TNF- α

1. Infliximab (remicade®) reprezintă un anticorp monoclonal chimeric tip IgG1, care se leagă de TNF- α , astfel blocându-l. Extremitatea murinică conține situsul de legare pentru TNF- α , iar cea de origine umană este responsabilă pentru funcțiile efectoare. Este fixat atât TNF- α solubil cât și cel membranar, afectând în așa mod multe dintre efectele citokinei date.

Doza uzuală este de 3 mg/kgc administrată în săptămânile 1,2,6 și ulterior la 8 săptămâni. În cazul unui răspuns nesatisfăcător doza poate fi mărită (până la 10 mg/kgc) sau pot fi reduse intervalele dintre administrări. Efectele tratamentului pot fi observate deja după o săptămână fiind maxim manifeste la 3 săptămâni de tratament. Durata medie a remisiunii obținute este de 8 săptămâni. Asocierea tratamentului dintre infliximab și metotrexat a demonstrat o durată mai prelungită a remisiunii, aceasta în parte datorându-se funcției metotrexatului de a împiedica formarea anticorpilor împotriva porțiunii murinice a preparatului.

Multe studii clinice au demonstrat beneficii importante în tratamentul combinat infliximab și metotrexat, reușind de a controla nu doar semnele și simptomele bolii, ci ameliorând capacitatea funcțională a pacienților și astfel îmbunătățind calitatea vieții. De asemenea, la administrarea tratamentului combinat a fost evidențiată o reducere a progresiei radiologice articulare la acești pacienți cu ameliorarea scorului radiologic, aceasta fiind considerată unul dintre efectele principale ale terapiei date. Regresia distrucțiilor radiologice s-a obținut atât la pacienți cu leziuni minime, cât și la cei cu distrucții extinse.

În ceea ce privește siguranța clinică a combinației date, studiile efectuate demonstrează o toleranță bună. Majoritatea reacțiilor adverse înregistrate au avut semnificație minoră și tranzitorie: urticarie, prurit, febră, somnolență, astenie, cefalee, vertij, greață. În ceea ce privește incidența infecțiilor, în special a căilor respiratorii și urinare, rata lor a depășit ușor cele înregistrate în grupul placebo. Riscul cel mai important rămâne în apariția infecției tuberculoase sau a reactivării tuberculozei pulmonare – extrapulmonare, fapt care impune monitorizarea atentă a pacienților. Rata de apariție a patologiilor oncologice este similară cu cea din populația generală.

2. Adalimumab (humira®) este un preparat biologic la fel realizat prin inginerie genetică, anticorp monoclonal anti TNF- α de tip IgG1 care, spre deosebire de infliximab, este complet umanizat. Folosind tehnici performante, adalimumabul este similar structural și funcțional cu IgG1 umană. Acest anticorp monoclonal posedă o mare afinitate și specificitate pentru TNF- α și nu interacționează cu alte citokine. El leagă TNF- α și astfel blochează fixarea acestuia de receptorii celulari specifici. Deoarece este complet umanizat, adalimumabul posedă proprietăți imunogene mai slabe, de aceea poate fi utilizat în monoterapie, fără asociere cu alte preparate. Rezultatele publicate în baza unor studii privind tratamentul cu adalimumab în AR arată că la 78% pacienți s-a obținut un beneficiu clinic rapid. Un moment important menționat a fost tolerabilitatea bună a preparatului. Preparatul a determinat o remisiune a semnelor și simptomelor bolii, precum și regresia leziunilor radiologice, înregistrată și la pacienții cu distrucții articulare avansate care nu răspuseseră la alte DMARD. Doza uzuală este de 40 mg s.c. la 2 săptămâni.

RECEPTORII SOLUBILI DE TNF- α

Etanercept (enbrel®) este o proteină de fuziune, obținută prin combinarea a două lanțuri identice de receptori recombinanți de TNF- α (p75-tip II) cu fragmentul Fc al IgG1. În studii clinice s-a administrat drept monoterapie la pacienții cu AR, prezentând efecte favorabile, precum și în asociere cu metotrexat. Preparatul se dozează câte 25 mg s.c. de 2 ori/săptămână. Efectele favorabile se obțin la 71% dintre pacienți și apar, în majoritatea lor, în primele 2 săptămâni. Reacțiile adverse înregistrate sunt minore, manifestate prin iritație la locul administrării și infecții de tract respirator superior fiind de regulă tranzitorii, de aceea nu necesită întreruperea terapiei. Au fost raportate cazuri de dezvoltare a anticorpilor față de receptorul solubil și de apariție a anticorpilor antinucleari anti-ADNdc, însă nu s-au raportat cazuri de LES sau afecțiuni limfoproliferative.

IL-1 ca țintă terapeutică: antagoniștii de receptor de IL-1 (IL-1Ra) reprezintă un antagonist natural care se fixează de receptori de IL-1, tip I și tip II, fără a fi stimulată celula. Pentru a realiza efectul inhibitor este necesară o cantitate mult sporită de antagonist față de cantitatea corespunzătoare de citokină respectivă. S-a determinat că in vitro IL-1Ra inhibă sinteza de collagenaze și PgE2 în condrocite și celule sinoviale, scade degradarea proteoglicanilor și ameliorează sinteza de glicozaminoglicani. In vivo reduce inflamația articulară în artritele experimentale.

A fost sintetizat IL-1Ra uman recombinat, **anakinra (kineret®)**, iar utilizarea sa a fost aprobată în tratamentul AR. Studiile clinice efectuate în ultimii ani au demonstrat efecte favorabile ale preparatului atât asupra semnelor și simptomelor bolii, precum și asupra capacității funcționale a pacienților. Un efect favorabil a fost descris și în privința evoluției radiologice articulare, menționând ameliorarea acesteia. Efectul terapeutic s-a instalat rapid după aproximativ 2 săptămâni, rezultate optime fiind obținute cu doza de 2 mg/kgc/zi. De asemenea preparatul a demonstrat o toleranță bună, cea mai frecventă reacție adversă fiind iritarea la locul injecției. Alte reacții adverse întâlnite au fost: exacerbară artritei, artralgiile, dureri abdominale, infecții de tract respirator superior.

Alt receptor solubil de IL-1 natural este reprezentat de IL-1R tip II solubil. Un studiu efectuat la om în care un receptor recombinat (IL-1R tip I fuzat cu porțiunea Fc de IgG1) a fost administrat intraarticular unor bolnavi cu AR activă a arătat un beneficiu modest (probabil datorită unui efect mai redus pe IL-1 β). Mai nou, s-a pus problema asocierii terapiei anti-TNF- α cu cea anti-IL-1. Existența unor pacienți care nu răspund la blocarea TNF- α și dovezile pertinente ale implicării IL-1 în apariția leziunilor osoase justifică asocierea celor două terapii. Ideea trebuie susținută de studii experimentale și clinice care să îi confirme eficacitatea.

Agenți biologici noncitokinici

A. Blocarea activării limfocitului T

În prezent este bine cunoscut rolul central al limfocitului T în evoluția procesului inflamator reumatoid. Activarea nemijlocită a limfocitului T este un proces complex care implică un șir de factori costimulatori, exprimați pe suprafața macrofagelor și celulelor dendritice (așa-numitele celule prezentatoare de antigen CPA). Dintre toate moleculele co-stimulatoare ale limfocitului T cea mai studiată este cea reprezentată de CD80/86 de pe CPA și contrareceptorii lor CD28/CTLA-4 (CD154) de pe suprafața limfocitului T. Astfel, blocarea acestei căi de stimulare va induce stoparea activării limfocitului T.

Abatacept (orencia) este primul agent biologic cunoscut drept blocator al costimulării limfocitelor T. Acesta interferează la momentul interacțiunii dintre CPA și limfocitele T și astfel afectează stadiile precoce ale cascadei patogenice din cadrul AR. Abataceptul este un receptor solubil recombinat, total umanizat, obținut prin fuziunea domeniului extracelular al moleculei CTLA4 (CD154) cu porțiunea Fc a imunoglobulinei umane. CTLA4 posedă o afinitate sporită pentru CD28. Atunci când abataceptul se fixează de CD28 de pe suprafața limfocitelor T, ele devin inerte la stimulii de pe CPA. Drept urmare are loc scăderea răspunsului limfocitelor T și scade producerea citokinelor T-limfocit-dependente, precum este TNF. Abataceptul se administrează intravenos în doza recomandată de 500-1000 mg (în funcție de masa corporală), perfuzia durează 30 min – 1 oră. Administrarea se repetă la 2 și 4 săptămâni după prima infuzie, apoi la fiecare 4 săptămâni. Efectul clinic de obicei se observă peste 3 luni de tratament. Durata remisiunilor clinice în studiile raportate este de un an. Dintre reacțiile adverse sunt notate infecțiile, în special respiratorii, cu grad diferit de severitate. Patologia

oncologică, după datele raportate, a avut o rată de asociere ceva mai crescută, însă cauza acesteia se studiază la moment.

B. Blocarea limfocitului B

Cu toate că progresele terapeutice prin medicația biologică sunt cu adevărat remarcabile, există un procent de pacienți care rămân iresponsivi la aceste medicamente. De aceea s-a continuat căutarea noilor soluții terapeutice pentru tratamentul AR. Limfocitele B sunt celule imunoinflamatorii cu importante roluri în imunitatea umană. Depleția limfocitelor B s-a dovedit a fi efectivă prin reducerea simptomelor clinice ale AR și prin încetinirea progresiilor radiologice articulare.

Unul dintre agenții biologici cu efect de blocare a limfocitelor B este **rituximab (mabthera)**, care în prezent este disponibil pentru tratamentul pacienților cu AR. Rituximabul este un anticorp monoclonal chimeric care acționează împotriva CD20 de pe suprafața limfocitului B. Blocarea sa determină depleția subpopulației limfocitelor B periferice prin trei mecanisme: prin citotoxicitate directă, prin activarea complementului și prin stimularea apoptozei. Aceste efecte determină scăderea rapidă a cantității de autoanticorpi, precum factorul reumatoid, în timp ce alți anticorpi rămân la nivel normal. Efectele clinice par a fi cauzate de scăderea citokinelor B-limfocit-dependente, scăderea interacțiunii limfocitelor T/B și ca urmare a scăderii nivelului de autoanticorpi. Rituximabul se administrează în 2 infuzii intravenoase de 1000 mg la 1 și 15 zi cu durata infuziilor de 3-4 ore. Concomitent pacienții administrează și steroizi după schemă pentru a minimiza reacțiile postinfuzionale. Efectul rituximabului se face văzut la 3 luni după administrare și remisia obținută este de 2 ani de la o singură cură de rituximab. Perioada optimă pentru readministrare nu este încă definitiv clarificată. Reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice sunt de origine infecțioasă, de obicei virale, în special reactivarea infecțiilor cu virusul hepatitei C. Reacțiile postinfuzionale de obicei posedă caracter tranzitor și sunt mai puțin severe deja la a doua infuzie. În prezent rituximabul este recomandat drept monoterapie sau în combinație cu metotrexat la pacienții cu AR, în special la cei care nu au demonstrat efect la alte preparate DMARD.

Tratamentul de fond combinat în AR. În practică, deseori folosirea consecutivă a tuturor preparatelor de fond într-o perioadă suficientă de timp nu ameliorează clinic starea pacientului. În aceste situații este posibilă administrarea tratamentului de fond combinat, ce prevede asocierea preparatelor de fond din considerentele că această asociere poate contribui la creșterea efectului curativ din contul sinergismului mecanismelor lor de acțiune. Aceasta permite administrarea preparatelor de fond în doze mai mici (spre deosebire de cele standard) și evitarea dezvoltării efectelor adverse. Într-un șir de cazuri, tratamentul de fond combinat permite obținerea unei ameliorări clinice rapide și esențiale la pacienții rezistenți anterior la tratamentul cu monoterapie de fond. Cele mai reușite combinații ale preparatelor de fond sunt considerate: metotrexat + sulfasalazină, metotrexat + hidroxiclorochină (uneori + GC + sulfasalazină), methotrexat + wobenzym, metotrexat + etanercept, metotrexat + infliximab.

Metode extracorporale de tratament al AR. Metodele extracorporale de tratament includ plasmafereza, limfocitofereza, hemosorbția; rezultatele lor se dovedesc a fi imprevizibile, la unii pacienți fiind ineficace sau chiar înrăutățind starea lor. Aceasta are loc probabil din cauză că în cadrul procedurilor sunt eliminați nu numai anticorpii și celulele patogene, dar și factorii de reglare a inflamației și de percepere a durerii. Chiar și în cazul efectului curativ pozitiv acesta este de scurtă durată.

Tratamentul local. Pe lângă administrarea intraarticulară a GC și folosirea unguentelor AINS, mai există și alte metode de tratament local al AR. În cazul sinovitelor de durată a articulațiilor genunchilor se mai poate administra intraarticular orgoteină (superoxidismutază), care neutralizează radicalii de oxigen, în doze de 4-16 mg o dată pe săptămână în decurs de 4-6 săptămâni.

Tratamentul local mai include și metodele fizioterapeutice: aplicarea termofoarelor calde, galvanoluzului, parafinei, ozocheritei, razelor infraroșii, ultrasunetului, diatermiei (cu microunde și unde medii). Aceste proceduri reduc durerea articulară și musculară, redoarea matinală și măresc volumul mișcărilor. Pentru unii pacienți efect moderat analgezic și antiinflamator posedă iradierile cu laser de energie mică. Însă, toate aceste metode în tratamentul AR au o importanță secundară tratamentului medicamentos și nu pot pretinde la un rol de sine stătător.

Gimnastica medicală, masajul, tratamentul balnear. Pacienților cu AR li se recomandă gimnastică medicală ușoară pentru menținerea volumului necesar al mișcărilor, menținerea tonusului muscular și preîntâmpinarea osteoporozei. Este necesar de a efectua anume acele mișcări concrete, necesare pacientului în viața cotidiană și la serviciu. Drept motivație pentru activitatea mișcărilor pot servi îndeletnicirile casnice: împletitul, brodatul ș.a. Totodată, suprasolicitarea articulațiilor inflamate și dureroase poate fi dăunătoare, deoarece s-a observat că în comparație cu articulațiile simetrice, eroziunile osoase sunt mai pronunțate în articulațiile care au fost mai intens supuse efortului. Pacienților cu instabilitate articulară le pot fi de folos dispozitive necomplicate pentru menținerea stabilității articulațiilor și preîntâmpinarea progresării deformațiilor (atele ortopedice ș.a.).

Masajul mușchilor pentru menținerea tonusului și masei lor este indicat pacienților cu limitarea volumului total de mișcări sau a mișcărilor în anumite articulații. Atare metodă nu are acțiune pozitivă asupra procesului inflamator reumatoid.

Tratamentul balnear uneori poate cauza acutizări severe ale maladiei, de aceea mai puțin riscant ar fi recomandarea acestui tratament pacienților cu activitate minimă a bolii, fără întreruperea tratamentului medicamentos.

Dieta. Nu sunt argumentări referitoare la influența considerabilă a dietei în evoluția AR. Sunt descrise în literatură cazuri când inaniția (foamea) a contribuit la reducerea manifestărilor artritei, dar concomitent cu stagnarea ei apare îndată acutizare, de aceea, această metodă nu este acceptată. Nu a fost depistată nici acțiunea anumitor vitamine asupra evoluției bolii. Unii autori menționează

ameliorare după administrarea unturii de pește, care conține acizi grași nesaturați. O parte dintre pacienți sesizează acutizarea maladiei după anumite produse folosite în alimentație (de exemplu lactatele), ce presupune în aceste cazuri implicarea mecanismelor alergice. Reieșind din argumentele expuse, pacienților cu AR li se recomandă o alimentație cu conținut suficient de proteine (pentru menținerea masei musculare ce nu contravine tendinței spre creșterea catabolismului) și limitarea consumului sării de bucătărie, ce contribuie la amplificarea proceselor inflamatorii.

Tratamentul manifestărilor extraarticulare

AR este o afecțiune sistemică și strategia tratamentului afecțiunilor atât articulare, cât și sistemice este în principiu similară. Totodată, manifestările extraarticulare necesită tratament suplimentar.

Anemia la pacienții cu AR, de obicei, dispare în caz de suprimare a activității maladiei. Însă, când nivelul hemoglobinei scade evident, în asociere cu micșorarea indicelui de culoare și a nivelului de fier în ser este binevenită administrarea perorală a preparatelor de fier (ferroplex, sorbifer etc.). La pacienții cu AR sunt descrise, de asemenea, și cazuri de anemie aplastică, provocată de reacția individuală la preparatele medicamentoase (preparatele de aur, imunodepresanți, indometacină). Atare complicație gravă este tratată conform principiilor generale de tratament al anemiilor aplastice: hemotransfuzii, retabolil, prednisolon, în unele cazuri transplant al măduvei osoase.

Afectările reumatoide ale cordului, în unele cazuri pot necesita tratament suplimentar, chiar dacă uneori este nevoie doar de activizarea tratamentului de bază (majorarea dozelor de GC în caz de accentuare a simptomelor clinice de pericardită exsudativă și miocardită severă). La unii pacienți cu pericardită exsudativă gravă și simptome de tamponadă a cordului este necesar de a evacua acumulările de lichid din pericard. În caz de miocardită difuză cu insuficiență cardiacă, pe lângă majorarea dozelor de GC, apare necesitatea administrării regimului dietetic hiposodat, β -blocantelor sau glicozizilor cardiaci, vasodilatatorilor periferici, diureticelor, antiaritmicele, anticoagulantelor, tratamentului chirurgical al valvulopatiilor.

Particularitățile tratamentului în **afectările organelor respiratorii** țin de administrarea intrapleurală a GC la pacienții cu pleurezii, iar în cazul fibrozei pulmonare în stadiile incipiente, când predomină modificările inflamatorii ("pneumonita reumatoidă"), aceasta necesită a fi tratată cu prednisolon în asociere cu azatioprină sau cyclofosamidă.

Bolnavilor cu **neuropatie senzoro-motorie** evidentă este necesar de a li se administra prednisolon, începând cu 40-60 mg/24 h în asociere cu azatioprină sau cyclofosamidă. În caz de contraindicații la aceste preparate sau intoleranță este indicată plasmafereza (în special pacienților cu crioglobulinemie). Deoarece la baza neuropatiei reumatoide se află vasculita, se recomandă și preparate anti-trombocitare (dipiridamol, pentoxifilina, ticlid, dopidogrel ș.a.), care preîntâmpină agregarea și alipirea trombocitelor pe peretele vascular, proliferarea intimei și obturarea lumenului vascular.

Pentru tratamentul sindromului canalului carpian este indicată administrarea locală de Dimexid în asociere cu AINS și în special administrarea de GC în articulația radiocarpiană sau sub ligamentul transversal carpian. În unele cazuri se dezvoltă ameliorare după amplificarea tratamentului antiinflamator general. Necesitatea unui tratament chirurgical apare foarte rar. Aceleași măsuri de tratament necesită și pacienții cu sindromul canalului tarsian, mai recomandându-se de a purta încălțăminte ce nu ar strânge planta piciorului.

Tratamentul sindromului Felty reprezintă o problemă complicată. Datorită leucopeniei prezente, totdeauna apare incertitudinea administrării GC. Prezența neutropeniei fără sporirea frecvenței infecțiilor intercurrente nu necesită terapie cu GC. Însă, în cazul infecțiilor frecvente apare necesitatea administrării prednisolonului (de obicei 15-20 mg/24h) în asociere cu antibiotice, chiar dacă la unii pacienți administrarea lui nu cauzează creșterea numărului de neutrofile în sângele periferic.

Printre preparatele de fond sunt indicate preparatele de aur, care la unii pacienți pe fundalul remisiunii AR înlătură și manifestările sindromului Felty. Sunt descrise date despre efectul pozitiv al D-penicilaminei, al preparatelor citostatice, însă, încercările de tratament cu aceste preparate necesită precauție, deoarece persistă riscul agravării leucopeniei.

Dacă pe fundalul tratamentului se mențin recidive ale infecțiilor rezistente la tratament, ulcere trofice la gambe, trombocitopenie avansată, devine necesară splenectomia. Însă chiar și după această intervenție la $\frac{1}{4}$ dintre pacienți nu se înregistrează ameliorare, acești pacienți trebuie să administreze în continuare prednisolonul și preparatele de aur. Printre metodele de tratament ale sindromului Felty încă nestudiate îndeajuns pot fi menționate puls-terapia cu megadoze de methylprednisolon și plasmafereza, sau combinarea lor.

Tratamentul pacienților cu **vasculită reumatoidă** este în funcție de gradul de manifestare și gradul de generalizare al acestora. Prezența doar a arteritei digitale nu necesită programe terapeutice speciale, însă în caz de ineficacitate a tratamentului cu AINS și metotrexat (sau cyclofosfamid) sunt indicate doze mici de prednisolon (15-20 mg/24h). În vasculitele sistemice reumatoide severe cu afectarea organelor interne și a sistemului nervos, cu febră, epuizare și adinamie, ce pun în pericol viața pacientului, dar care se întâlnesc foarte rar, este necesară administrarea prednisolonului în doze de 40-60 mg și a preparatelor imunodepresive (cyclofosfamid, începând cu 150 mg/zi). În aceste cazuri devine îndeosebi necesară puls-terapia cu metilprednisolon 1000 mg/zi, cu folosirea în continuare a prednisolonului și imunosupresoarelor.

Tratamentul **patologiei oftalmologice** se face cu participarea medicului oculist. Cheratoconjunctivita uscată necesită umezirea ochiului cu picături de soluție fiziologică sau soluții complexe speciale ("lacrimi artificiale"), ce conțin vitamine, celuloză ș.a. Farmacologia dispune de date despre eficacitatea preparatului bromhexin, care mărește cantitatea de lacrimi și conținutul de lizozim în ele. Uneori, ameliorarea apare după închiderea artificială a canalului lacrimal, ce întrerupe scurgerea lacrimilor din ochi. Episclerita simplă, de obicei, nu necesită

tratament. Uneori senzațiile neplăcute în ochi caracteristice episcleritei se pot reduce după administrarea picăturilor cu substanțe vasoconstrictive. Pacienților cu sclerită nonnecrotică li se administrează indometacină sau diclofenac, iar în variantele mai severe – glucocorticoizi. Apariția scleritei cu component necrotic este o indicație pentru administrarea pe lângă GC și a imunosupresoarelor (azatioprin, cyclophosphamid, methotrexat).

Tratamentul complicațiilor AR. Necroza aseptică și distrucția capului femural. Distrugerea capului femural ca rezultat al necrozei aseptice sau distrucției osoase tipice artritei reumatoide face parte din complicațiile invalidizante. Metoda cea mai radicală de tratament în aceste cazuri este protezarea capului femural. Însă atare metodă este adesea imposibilă din cauza stării grave a pacienților, refuzului lor sau pregătirii insuficiente a majorității clinicilor ortopedice pentru aceste intervenții chirurgicale.

Institutul de Reumatologie al Academiei de Științe Medicale din Federația Rusă a elaborat un complex de măsuri conservatoare ce include: serii repetate de iradieri locale cu raze laser, prima serie prevede 20-25 iradieri a câte 1-3 min, următoarele câte 15-20 iradieri, cu interval de 6-8 luni, însoțite de administrare de durată a preparatelor fluoridului de sodiu (osin, corberon, 40-60 mg/zi), ce contribuie la formarea matricei osoase. Pentru mineralizarea sporită a țesutului osos mai contribuie administrarea tirocalcitoninei câte 5 un. o dată/zi intramuscular, cura de tratament constituind 30 zile. Curele se repetă de 2-3 ori pe an, între ele administrându-se vitamina D (500-1000 U/24h). Se mai recomandă folosirea îndelungată a preparatelor de calciu (1 g de calciu pe zi), mai ales în perioada tratamentului cu tirocalcitonină pentru înlăturarea riscului dezvoltării hipocalcemiei. Între administrarea fluoridului de sodiu și preparatelor de calciu este necesar un interval nu mai mic de 1,5-2 ore. Schema dată de tratament se aplică combinând preparatele de fond cu cele antiinflamatoare. În cazurile când pacienții se tratează cu prednisolon, este necesar, după posibilități, de a micșora doza acestuia. Tratamentul indicat în unele cazuri poate condiționa ameliorare, reducerea sindromului algic, frânarea progresiunii, uneori chiar ameliorare radiologică cu restabilirea structurii capului femural și reparația spațiului interarticular absent anterior. Totuși rezultatele tratamentului conservator al distrucțiilor capului femural rămân, în general, insatisfăcătoare.

Tratamentul pacienților **cu amiloidoză** secundară este nespun de complicat. Sunt cunoscute o multitudine de încercări de a folosi diverse preparate și metode, care s-au dovedit a fi ineficace: includerea în alimentație a ficatului crud, injecții ale extractelor din ficat, acid ascorbinic în doze mari, unitiol, D-penicilamin, delagil, plaquenil, levamizol.

În tratamentul amiloidozei secundare în AR se folosesc colchicină și dime-tilsulfoxid, ultimul având perspective mai mari. Ambele preparate necesită administrare permanentă, iar în caz de apariție a efectelor adverse, se recurge la întreruperi de scurtă durată, după care tratamentul se reîncepe în doze mai mici.

Doza colchicinei constituie 2 mg/zi, iar în caz de tolerare insatisfăcătoare – 1-1,5 mg. Efectele adverse întâlnite mai frecvent sunt diareea, greața, voma, gastralgiiile.

Tratamentul cu dimetilsulfoxid se începe cu doza nictemerală de 1g: pacientul administrează per os 100 ml soluție de 1% de dimetilsulfoxid în 3 prize (câte 30-35 ml după mese). În caz de eficacitate insuficientă, peste 3-4 luni doza nictemerală se majorează cu 1 g, fiind ajustată la 2-3 g (pacientul administrează zilnic 100 ml soluție de 2-3%). Pentru înlăturarea mirosului, preparatul se dizolvă în suc de fructe sau se adaugă mentă. De obicei, dimetilsulfoxidul este tolerat bine de către pacienți. Funcția renală la unii pacienți se ameliorează după 1-1,5 luni de tratament. Proteinuria nu se reduce concomitent cu creșterea funcției renale, la unii pacienți proteinuria la debutul tratamentului chiar crește neînsemnat. Rezultatele tratamentului sunt mai eficace în cazul administrării în stadiile incipiente ale amiloidozei.

În tratamentul amiloidozei secundare, o importanță mare are eficacitatea tratamentului propriu-zis al AR, fiind înregistrate stoparea progresiei sau chiar regresia amiloidozei în remisiunea afecțiunii de bază.

În concluzie, tratamentul contemporan al AR include tratamentul antiinflamator (AINS, la necesitate GC, de preferință intraarticular) și tratamentul de fond, unicul apt de a stopa progresia distrucțiilor osoase și invalidizarea pacienților, care se administrează precoce, îndată după stabilirea diagnosticului de AR pe o durată nelimitată de timp, preparatul de primă linie fiind metotrexatul în doze de 7,5-25 mg/săpt., preparatul de linia a doua fiind sulfasalazina în doze de 2-3 g/zi, iar preparatul de linia a treia – etanerceptul, administrat câte 25 mg de 2 ori pe săptămână. În caz de ineficacitate sau eficacitate insuficientă a monoterapiei de fond se recurge la tratamentul de fond combinat, cele mai reușite combinații fiind: metotrexat (MTX) + sulfasalazină (SSZ); MTX + hidroxiclorochină (uneori + GC + SSZ); MTX + wobenzym; și în ultimă instanță - MTX + infliximab.

Bibliografie

1. Daniel J. McCarty, *Rheumatoid Arthritis*, MD, Best Practice of Medicine, February 2000;
2. Groppa L. și al., *Artrita reumatoidă. Actualități în Medicina internă*. Chișinău, 2006.
3. John H. Lippel, *Primer on the Rheumatic diseases*. Edition 12, MD, editor, 2005.
4. Weissmann G., *Pathogenesis of rheumatoid arthritis*. J. Clin Rheumatol, 2004 Jun, 10(3 Suppl): 26-31.
5. Насонов Е.Л., *Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-α*, Русский Медицинский Журнал, Том 9 · 7-8, 2001;
6. Сигидин Я.А., Лукина Г.В., *Ревматоидный артрит*. Москва, 2001.
7. Сорока Н.Ф., Ягур В.Е., *Клиническое исследование суставов при ревматических заболеваниях*. Руководство для врачей. Минск, 2006, 447 с.
8. Чичасова Н.В., *Диагностика ревматоидного артрита*. Методическое пособие для врачей. Москва, 2006, 32 с.

SPONDILOARTRITELE SERONEGATIVE

Conceptul **spondiloartritelor seronegative (SASn)** a fost înaintat de J. Mall și V.Wright în anii '70 ai secolului XX. Dintre pacienții cu artrită reumatoidă (AR) seronegativă s-a separat un grup în care s-au depistat semne comune, cele mai importante fiind implicarea în procesul patologic concomitent cu articulațiile periferice a celor ileosacrale, coloanei vertebrale și agregarea familială. Locul central în această grupă a revenit spondiloartritei anchilozante (SA), tot în acest grup au fost incluse artritele reactive (trigger chlamydia, provocate de iersinia, salmonela, shigella, de asemenea, artropatia psoriazică, sindromul Behçet, artritele din cadrul maladiilor Crohn și Whipple). S-a demonstrat că spondiloartritele seronegative sunt forme diferite de artrita reumatoidă, reprezentând un grup de patologii cu prognostic benefic. Această grupă de maladii presupune:

- Cunoașterea intersecțiilor clinice în cadrul procesului inflamator favorizează diagnosticul precoce, mai cu seamă în cazul evoluției atipice;
- Este necesară cercetarea articulațiilor ileosacrale;
- Concretizarea anamneșticului familial va facilita diagnosticul și managementul pacientului.

Deoarece infecția este agentul trigger, conceptul are importanță în studiul etiologiei și patogeniei la pacienții genetic predispuși. Astăzi, grupa SA seronegative include semne comune (Mall, 1987; V. Nasonova, N. Bunciuc, 1997):

- Absența factorului reumatoid;
- Absența nodulilor reumatoizi;
- Prezența artritelor periferice cu particularități: oligoartrite, proces asimetric, preponderent cu localizare pe membrele inferioare;
- Leziuni ale articulațiilor ileosacrale și coloanei vertebrale;
- Afectarea tegumentelor, mucoaselor, ochilor;
- Agregarea familială, prin descoperirea antigenului la histocompatibilitate pozitiv (HLA-B27)

Criteriile de diagnostic ale SASn și aprecierea lor în puncte. (B. Amor, 1995)

A. Semne clinice sau anamnestice:

1. Dureri nocturne în regiunea lombară sau redoare matinală localizată în regiunea inferioară a spatelui sau durere dorsală – 1;
2. Oligoartrită asimetrică – 2;
3. Dureri periodice în fese – 2;
4. Talalgii sau alte entezopatii – 2;
5. Degete „crenvurști” la mâini și picioare – 2;

6. Irită – 2, Uretrită sau cervicită negonococică până la o lună a debutului maladiei – 1;
 7. Diaree, sub o lună, până la instalarea artritei – 1;
 8. Prezența în anamnezic a psoriazisului sau a enteritei cronice – 2.
- B. Semne radiologice:
9. Sacroileită, stadiul I-II bilaterală sau stadiul III-IV unilaterală – 3.
- C. Particularități genetice:
10. Prezența antigenului HLA - B 27 și/sau depistarea la rude în anamnezic a pelviosalpingitei, psoriazisului, uveitei, enterocolitei cronice – 2;
- D. Sensibilitate la tratamentul antiinflamator:
11. Durerea a cedat după 48 ore de la începutul tratamentului cu remedii antiinflamatorii nesteroidiene (RAINS).
- Maladia se consideră veridică în prezența a 6 și mai multe din 12 puncte.

ARTRITELE REACTIVE

Artritele reactive sunt patologii articulare inflamatorii nesupurative, sterile, ce se instalează în urma infecțiilor intestinale sau urogenitale, preponderent la persoane cu predispoziție genetică. Termenul de „artrite reactive” a fost propus de K. Aho și P. Ahnomen în 1969.

Istoric – prima descriere a ARE aparține lui Senter 1775, ulterior, o suferință similară a fost descrisă de Brodie în 1818. Se cunoaște faptul că Cristopher Columb, după un episod de dizenterie a prezentat febră, inflamația recidivantă a ochiului și artrită.

SINDROMUL REITER

Sindromul Reiter – Fiessinger – Leroy (RFL) – reprezintă o formă particulară de artrită reactivă. Incidența exactă a bolii nu este cunoscută. Conform studiilor recente se afirmă că la militarii tineri se depistează 4/1000 cazuri pe an și este egală cu incidența artritei reumatoide la bărbați sub 50 ani, incidența maximă fiind între 18–40 de ani și se instalează la 2-3 % dintre subiecții cu infecții digestive (shigella, iersinia, salmonela) și la 1-3,5 % dintre cei cu infecții genitale (preponderent cu chlamydia). Apare pe fondul predispoziției genetice (în posesia antigenului HLA-B 27 în 60-85%).

În etiologie joacă un rol important agenții infecțioși.

Infecțiile digestive: shigella flexneri, salmonella typhimurium (60%), iersinia enterocolita, campylobacter, clostridium difficile.

Infecțiile urogenitale reprezintă o altă cauză, concomitent cu infecțiile digestive. Cel mai frecvent trigger este chlamydia trachomatis, fiind implicată la 10% dintre pacienții cu ARE, depistându-se la 1-3% dintre subiecții cu uretrită. Alte infecții genitourinare ce induc ARE sunt areoplasma, neisseria, streptococcus pyogenes.

A fost demonstrat și rolul infecției virale în ARE.

O altă problemă este rolul fondului genetic prin prezența antigenului HLA-B 27, prezentând forme mai severe de boală, cu manifestări sistemice – febră, uveită, ulcerații bucale, insuficiență aortică.

În patogenia ARE se determină:

- **modificări ale imunității celulare**, reprezentată printr-un macrofag care are antigenul HLA-B27 pe care se fixează peptidul (rezultat din fagocitarea antigenului infecțios),
- **modificări ale imunității umorale** prin prezența în serul bolnavilor a anticorpilor antigermeni ce induc artrita reactivă,
- **prezența inflamației intestinale** cu concentrație crescută de IgA în perioada de acutizare a maladiei,
- **modificarea permeabilității** mucoasei intestinale,
- **depistarea antigenilor** microbieni în lichidul sinovial.

TABLOUL CLINIC al ARE este precedat de manifestări ale unei enterocolite sau infecții genitale de tipul unei uretrite.

Tabloul clinic al bolii SASn RFL clasice: artrită, uretrită și conjunctivită, fiind prezente la cel puțin o treime din pacienți. La alți pacienți sunt prezente unele manifestări calificându-l ca sindrom RFL, dar cu unele particularități, ce presupun acest diagnostic: manifestări mucocutanate, enteropatii, cheratodermie, lombalgie.

Manifestările generale sunt febra, astenia, fatigabilitatea, inapetența, pierderea ponderală.

Manifestările determinate de afectarea sistemului osteoarticular sunt artrita periferică ce se prezintă ca o oligoartrită asimetrică, acută sau subacută, cu implicarea articulațiilor membrelor inferioare – talocrurale și genunchi, în proces pot fi antrenate degetele de la picioare și structurile periarticulare.

Atingerea lombosacrală se manifestă prin dureri, limitarea mobilității coloanei vertebrale, determinate de prezența entezitelor, afectarea articulațiilor interapofizare și ileosacrale. Entezopatiile se manifestă prin dureri și tumefieri la nivelul inserării tendonului pe os. Cele mai frecvente manifestări sunt talalgiile, determinate de inflamația tendonului Ahile pe calcaneu și a aponevrozei plantare, făcând deseori mersul dificil.

Manifestările cutaneo-mucoase. Uretrita este cel mai frecvent simptom și se manifestă prin disurie, secreție mucopurulentă, se poate asocia cu prostatita la bărbați și cu cervicita sau salpingiita la femei.

Ulcerațiile bucale se localizează pe limbă, palatul moale al gurii sau pe gingii, fiind puțin dureroase.

Balanita – apariția ulcerațiilor din ruperea veziculelor pe gland.

Cheratodermia blenoragică este o erupție papuloscuamoasă pe plante, palme, mai rar penis, trunchi sau extremități.

Manifestările patologiei unghiilor se prezintă prin onicoliză, colorare în galben, hipercheratoză subunghială.

Manifestările oculare sunt reprezentate prin conjunctivită, caracterizată prin dureri, senzație de arsură și congestie oculară, de regulă bilaterală, evoluție timp de o săptămână, cu tendință de recidivă, ce poate conduce la tulburări de vedere, mai rar se întâlnește cheratita.

Modificările cardiace se atestă la circa 10% dintre pacienți și ele se traduc prin tulburări de conducere atrioventriculară, aortită cu sechele în insuficiența aortică.

Investigațiile paraclinice contribuie la diagnosticul pozitiv prin stabilirea factorului etiologic și excluderea altor patologii.

Examenul sângelui pune în evidență o anemie fierodeficitară lejeră, leucocitoză nesemnificativă și valori majore ale vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).

Testele inflamației acute relevă majorarea PCR, acizilor sialici, IgA, fracției α -2-globulinice.

Depistarea agentului infecțios se face prin identificarea anticorpilor la agentul infecțios sau germenului în secreția uretrală sau scaun.

Cercetarea lichidului sinovial pune în evidență o inflamație nespecifică. Antigenul HLA B 27 se întâlnește la 60-80% dintre pacienți.

Examenul radiologic este foarte important în diagnosticul pozitiv al artritei reactive. Deja în formele precoce se relevă osteoporoză juxtaarticulară. La nivelul articulațiilor afectate se constată tumefacția structurilor periarticulare, reducerea spațiului articular, chisturi osoase și eroziuni unice ale extremităților osoase. Se identifică periostită sau entezopatie osifiantă. Depistarea pintenilor calcanei la un subiect tânăr este în favoarea unei spondiloartrite seronegative.

Sacroileita se depistează în 40-60% cazuri, mai frecvent bilaterală. Din modificările articulațiilor sacroileace se depistează eroziuni – proliferarea osoasă în evoluție și cronicizarea bolii, scleroză și evoluție spre anchiloză. În coloana vertebrală se detectează sindesmofite, de regulă asimetrice, cu o continuitate ciudată, grosolană.

Tomografia computerizată poate depista modificările osoase precoce și exclude alte patologii. Rezonanța magnetică contribuie la diagnosticul timpuriu, punând în evidență cele mai subtile modificări în stadiile precoce. Scintigrafia osoasă relevă hipercaptarea radionuclidului în zonele cu inflamație.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

1. Artrita septică, în special artrita gonococică (se dezvoltă după uretrită) se consideră o problemă pentru diagnosticul diferențial cu artrita reactivă, însă depistarea agentului patogen în lichidul sinovial și alte semne clinice permit diagnosticarea artritei septice. La 20-50% dintre bolnavii cu uretrită pot fi determinați doi agenți patogeni: *Chlamydia* și *Neisseria gonorrhoeae*.
2. Artritele microcristalinice, îndeosebi guta, pot fi diagnosticate prin semnele specifice clinice și paraclinice și cu ajutorul cercetării lichidului sinovial.

3. Febra reumatismală acută poate fi diferențiată cu artrita reactivă. Angina streptococică precedentă, caracterul migrator al artritelor, prezența nodulilor subcutani și a eritemului marginal, titrul crescut ASL-0, contribuie la confirmarea diagnosticului de febră reumatismală acută.
4. Artrita reumatoidă seropozitivă este necesar de a o diferenția de artrita reactivă, îndeosebi în formele ei poliarticulare.
5. Spondiloartritele seronegative creează majoritatea problemelor în diagnosticul diferențial. Deseori este nevoie a le diferenția de spondilita anchilozantă, spondilita enteropatică și artrita psoriazică.
6. Spondilita anchilozantă, în prezența semnelor caracteristice, clinice și paraclinice, se determină la bolnavii fără semne extraarticulare specifice pentru artrita reactivă. Spondilita anchilozantă se caracterizează prin asociația manifestărilor articulare, afectării coloanei vertebrale cu simptome intestinale îndelungate, cu schimbări clinice și paraclinice specifice, caracteristice pentru colita ulcerosă sau boala Crohn.
7. Artrita psoriazică are unele particularități caracteristice începutului îmbolnăvirii, îndeosebi cu evoluție lent progresivă cu preponderența afectării articulațiilor membrelor superioare, asociere rară cu schimbări periarticulare, lipsa schimbărilor ulceroase ale mucoasei cavității bucale, uretrei și simptomelor intestinale, prin predominarea la sexul feminin.

EVOLUȚIA BOLII este variabilă, mai frecvent cronică, fiind mai puțin gravă la 25-50% din cei afectați. Boala are tendințe spre recidive. Pierderea capacității de muncă după 5 ani de boală se constată doar la 15% dintre pacienți. Prognosticul bolii este favorabil, dar, după mai mult de cinci ani, bolnavul sesizează dureri în articulațiile periferice, în coloana vertebrală sau în formațiunile periarticulare, se diminuează calitatea vieții, reprezentând o problemă medicală. Prognosticul rămâne rezervat în evoluția bolnavilor spre spondilită, anchiloză și la cei cu atingeri oculare.

TRATAMENTUL are scopul de a sista inflamația și a împiedica cronicizarea bolii.

Tratamentul profilactic are ca obiectiv prevenirea instalării bolii și apariției recidivelor.

Tratamentul eficace al afectărilor urogenitale previne dezvoltarea și/sau progresarea patologiei osteoarticulare. Deoarece recidivele pot fi determinate de infectarea repetată, persistența chlamidiilor dictează necesitatea cercetării partenerilor sexuali și aplicarea tratamentului antibacterian la ambii.

Actualmente, în tratament se utilizează trei grupe de antibiotice:

1. **grupa tetraciclinei** (doxiciclina, metaciclina) – doza de 4200 mg/cură;
2. **macrolide** (azitromicina, claritromicina, Macropen, Fromilid) – doza de 3000 mg/cură;
3. **fluorochinolone** (ciprofloxacina, ciprinol) – doza de 4200 mg/cură.

Tratamentul combinat din 2-3 antibiotice din diverse grupe farmaceutice este mai eficace, deoarece s-a observat că sensibilitatea la doxiciclină este numai 24%, la claritromicină – 42% și azitromicină – 46%.

Remediile antiinflamatorii nesteroidiene reprezintă tratamentul de linia întâi. Din preparate se utilizează atât inhibitorii selectivi și specifici ai COX-2, cât și remediile din grupul diclofenacului (remedii antiinflamatorii clasice), de altfel, acesta rămâne standardul de aur al RAINS. Calea de administrare, de preferință, este per os, doza calculată la diclofenac va fi de 100-150 mg/zi. Preparatele injectabile și în supozitoare pot fi administrate în asociere cu tratamentul oral, mai rar singure. Din inhibitorii specifici ai COX-2 sunt recomandate: celebrex – 200 mg, 1-2 capsule într-o singură priză, movalis – 15 mg/24 ore. Durata tratamentului, până la remisiunea clinică și de laborator, poate varia de la 2-3 săptămâni până la 2-3 luni.

Este indicată administrarea locală, intraarticulară sau periarticulară a **glucocorticosteroizilor** – metilprednisolon (depoMedrol) – 40 mg, kenalog – 40 mg, diprospan – 4 mg, în asociere cu analgezice locale (lidocaina 2%, xilocaina). Administrarea se poate efectua repetat la intervale de 1-3 săptămâni. Administrarea sistematică a glucocorticosteroizilor este indicată în cazuri speciale, dar are efect RAINS inferior.

Tratamentul de bază se indică pacienților cu manifestări sistemice (afectarea oculară, serozite) evoluție recidivantă, care răspund insuficient la tratamentul clasic și au tendința de cronicizare a procesului. Preparatele de elecție sunt: sulfasalazina în doze de 1-2 g/zi, metotrexatul – 10 mg/7zile, mai rar Azatioprina – 50-100 mg/24ore, care pot fi suspendate la obținerea rezultatului scontat. Se aplică tratamentul antioxidant și fizioterapeutic. În perioada de remisiune este indicat tratamentul balneo-sanatorial. Tratamentul local: aplicații cu unguent și gel antiinflamator în combinație cu dimetilsulfoxid.

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Spondiloartrita anchilozantă este o boală reumatismală inflamatorie cronică cu afectarea predominantă a scheletului axial și articulațiilor sacroiliace, capabilă să afecteze, cu frecvență și gravitate diferită, articulațiile periferice și să realizeze o gamă largă de dereglări extraarticulare.

Spectrul clinic se desfășoară de la o simplă sacroilită până la o maladie polisistemică gravă, progresivă.

Actualmente, SA se consideră un prototip al grupului de boli care împreună formează entitatea de "Spondilartrite seronegative", cu multe trăsături comune clinice și radiologice. Wright și Moli au inclus în acest grup: artropatiile psoriazice, boala Reiter, boala Behcet, colita ulceroasă, boala Crohn, boala Wiple, grup caracterizat prin: a) poliartrită periferică; b) sacroileită (confirmată radiologic), cu/sau fără spondilită; c) absența nodulilor subcutanați; d) absența factorului reumatoid; e) "overlap syndrom" - uveită, conjunctivită, uretrită, prostatită, ulcerării ale mucoaselor (bucale, genitale, intestinale), leziuni psoriaziforme cutanate și unghiale etc; f) caracter familial; g) frecvent asociere cu antigenul HLA B27, îndeosebi, când spondilită este prezentă.

Răspândirea SA este de 0,08-2% în populația generală, fiind mai frecventă la bărbați decât la femei (raportul de 2,5/1). Frecvența SA în populație este variabilă, în funcție de originea etnică și corespunde cu antigenul B27 în populația respectivă, pentru populația europeană se apreciază a fi de 2-5%, în Franța de 4-6%, în Marea Britanie și SUA de 4-8%, în țările Nordice 10-14%, până la 1% printre japonezi și negrozii africani, de 3-4% la negrozii americani. În R. Moldova incidența SA diferă puțin de cea europeană și constituie 1-2%.

ETIOLOGIE. Problema SA, deși abordată din timpuri străvechi, nu și-a pierdut până astăzi actualitatea sa medicală și socială din mai multe cauze. Primo – sunt afectate persoane tinere, apte de muncă, ceea ce cauzează pierderi economice. Secundo – SA se caracterizează deseori prin escaladarea accelerată a etapelor procesului patologic și invalidizarea rapidă a bolnavilor, circa 10% dintre pacienți devin invalizi pe parcursul primilor 2 ani. Terțio – prezintă o simptomatologie clinică puțin sugestivă sub aspect patognomonic, din care cauză diagnosticul se stabilește tardiv, peste 6-7 ani de la debut. Absența unor criterii diagnostice care să surprindă particularitățile de debut ale maladiei, localizarea procesului morbid și cronologia activărilor sale, etiologia și patogenia puțin elucidate sunt cauzele eșecurilor terapeutice în SA.

Pe baza datelor deja cunoscute, dar și prin analogie cu alte boli, îndeosebi cu artrita reumatoidă, se presupune că boala ar fi rezultatul unei predispoziții ge-

netice, care se exprimă ca rezultat al intervenției unor factori de mediu, probabil infecțioși, într-o serie de perturbări imunologice cu potențial inflamator.

Agentului infecțios i se rezervă un rol important în declanșarea SA și în primul rând, **infecției streptococice**.

Au fost lansate supoziții că ar exista o legătură între infecția gonococică și instalarea SA, însă nu au fost aduse probe experimentale. S-a mai suspectat ca factor etiologic și infecția urologică nespecifică. Au apărut lucrări care confirmă dezvoltarea SA la pacienții supravegheați în dinamică după apariția sindromului Reiter.

Actualmente, se discută semnificația germenilor *Chlamidia trachomatis* în declanșarea maladii, dar acest agent microbial a fost decelat rar, uneori deloc, chiar și în perioadele de activare a procesului.

De mai mulți ani se presupune implicarea în procesul morbid a unor enterobacterii (*Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*), *Yersinia* sau *Brucella*, depistându-se mai frecvent în spondilartropatiile seronegative. În SA se evidențiază nu o infecție inițiatore clinic manifestă, ci o colonizare asimptomatică a intestinului, care pare să acționeze ca stimul antigenic. Evoluția cronică a infecțiilor, măbind permeabilitatea mucoasei intestinale, declanșează mecanismele imunologice defensive.

Mai multe studii au fost dedicate studierii relației între SA și *Klebsiella*, dar și în cazurile acestea nu există un răspuns unanim acceptabil. S-a constatat că spondiliticii sunt mai frecvent purtători fecali de *Klebsiella pneumoniae* și *oxitoxa*. Ebringer A. et al. au raportat în repetate rânduri persistența germenilor *Klebsiella pneumoniae* în tractul intestinal la bolnavii cu SA și îi incriminează a fi factori etiopatogenici. Și în alte lucrări a fost menționat nivelul crescut al anticorpilor de clasa IgA, însă rezultatele obținute nu ne pot convinge de rolul etiologic al acestei infecții. Se susține ideea că procesul patologic este rezultatul activității metabolice a microorganismului sau a macrostructurilor care au componentă asemănătoare cu antigenii *Klebsiella pneumoniae*. Aceste opinii sunt controversate de cercetările care nu au relevat nici o prevalență a *Klebsiella pneumoniae* la bolnavii cu SA, în raport cu suferinzii de alte maladii reumatice sau cu indivizii sănătoși.

Factorii genetici. Oricare ar fi factorul de mediu incriminat în inițierea SA, trebuie menționați factorii genetici. Se semnalează că frecvența SA este de 20 ori mai mare printre rudele spondiliticilor, decât în populația generală. Caracterul evident familial al SA a fost confirmat de numeroase studii epidemiologice, marcându-se o incidență crescută a maladii la rudele bolnavilor cu SA (de 10%–30%). Semnificația factorilor genetici este determinată de frecvența sporită a bolii la gemeni.

Ipoteza ereditară a SA a fost lansată de Brewerton D. și Schlasstein în anul 1973, care au observat asocierea dintre antigenul complexului major de histocompatibilitate HLA B₂₇ și SA. Apoi, s-a determinat o serie întregă de boli reumatice asociate cu B27, fapt pentru care s-a și adoptat denumirea generică de "boli B27" ("B27 diseases").

În diverse studii, incidența HLA-B27 la bolnavii cu SA este semnalată la 80-100% dintre cazuri, precum și prevalența maladiei la rudele HLA B27 pozitive ale bolnavilor de SA, în comparație cu rudele aparținând martorilor HLA-B27 pozitiv, dar sănătoși.

Cercetările asupra gemenilor au demonstrat concordanță la monoziagoți în 67%, iar la cei dizigoți – în 12%, crescând până la 23% dacă au apartenență la HLA B27. Această mare diferență între monoziagoți și dizigoții HLA B₂₇ pozitivi relevă existența unei susceptibilități marcante non-HLA B27 în SA (citat Van der Linden). Numeroase cercetări semnaleză, însă, un risc neînsemnat de îmbolnăvire pentru persoanele HLA B27 pozitive (0,58% - 5%). Este cunoscut faptul că la 10-15% dintre bolnavii cu SA, lipsește antigenul HLA B27. Antigenul respectiv se evidențiază și în alte boli din grupul spondilartritelor seronegative, dar în proporții mai puțin importante. Actualmente a fost demonstrată și semnificația HLA B60.

PATOGENIE. Mecanismele genetice. Există două ipoteze. Prima presupune existența a două gene asociate, dintre care una ar codifica antigenul B27, iar cealaltă ar fi responsabilă de susceptibilitatea propriu-zisă la boală. Din motive încă neexplicate, cele două gene se transmit ligant. Cercetările efectuate la nivel molecular nu au identificat prezența unor antigeni adiționali, responsabili de instalarea bolii.

A doua ipoteză pleacă de la premisa că **HLA B27** este responsabilă de susceptibilitatea la boală. Există două variante: ipoteza reactivității imune încrucișate, propuse de Ebringer et al. (1978) și ipoteza receptorului, propusă de Edmonds et al. (1979). Conform primei ipoteze se presupune existența unei afinități structurale între HLA B27 și antigenii microbieni. Datorită acestui fapt, anticorpii anti-*Klebsiella*, reacționează încrucișat cu antigenul B27 și declanșează procesul imunologic care favorizează apariția bolii.

În esență, lanțul patogenetic presupune următoarele verigi: 1. existența infecției bacteriene gramnegative, de obicei, la nivelul intestinului gros (aceste microorganisme au antigeni care reacționează încrucișat cu unii self-antigeni); 2. sinteza de anticorpi în ganglionii limfatici regionali, care reacționează încrucișat cu self-antigenii; 3. reacția antigen-anticorp, activarea complementului, eliberarea mediatorilor biologici, inflamația tisulară; 4. episoade recurente de infecție care produc instalarea unui proces inflamator cronic.

Astfel, SA este considerată ca o artrită reactivă indusă de un proces autoimun. Se presupune că antigenul HLA B27 sau o structură asociată lui acționează ca un receptor celular pentru *Klebsiella* sau alte bacterii gramnegative, facilitând sau accentuând producerea bolii cronice de către microorganisme.

Concepția lui Feczy et al. (1985), cunoscută ca teoria "interacțiunii moleculare" sau a "factorilor modificatori", presupune că limfocitele pacienților cu SA au o reactivitate crescută și diferită de cea a persoanelor sănătoase, argumentată prin depistarea în culturile de *Klebsiella pneumoniae* a unei glicoproteine care modifică limfocitele HLA codate B27.

Însă alți autori nu au observat o corelație între serurile anti-*Klebsiella* și limfocitele HLA B₂₇ pozitive.

Dereglările imune. În SA se relevă o cantitate mărită de limfocite B în sângele periferic. Ele sunt purtătoare de receptori ai fracției trei a complementului. Studiile clinice nu au relevat o corelație între cantitatea de rozete EAC, sex, vârstă și durata maladiei.

Mărturie a implicării sistemului imun umoral în SA este nivelul crescut al imunoglobulinelor (IgG și IgA) în serul sangvin și în lichidul sinovial al bolnavilor.

F. Laromer, examinând manifestările umorale ale inflamației în SA, a remarcat modificări ale nivelului de imunoglobuline în funcție de stadiul procesului și forma maladiei. Nivelul IgG a fost mărit în toate stadiile procesului, mai ales în stadiul III; IgA a fost majorată în stadiul IV; modificarea nivelului de Ig corela cu majorarea VSH în toate stadiile spondilopatiei anchilozante.

Conform datelor lui Cowling et al., concentrația IgA la bolnavii cu SA depășește cu 38% nivelul IgA față de sănătoși, fiind proporțională cu gradul de activitate a SA.

S-a semnalat că la bolnavii cu SA HLA B27 pozitivi nivelul IgG și IgA în serul sangvin este mai mare decât la rudele lor sănătoase. Faptul acesta mărturisește că nivelul sporit al Ig ține de maladie.

Comunicările despre alterarea titrelor diferitor anticorpi în SA au apărut în ultimele decenii. Datele obținute sunt, însă, contradictorii. La pacienții cu SA s-au depistat anticorpi la antigeni prostatici. S-a stabilit sporirea titrelor isohe-maglutininelor la bolnavii de SA, în raport cu pacienții suferinzi de artrită reumatoidă. Au fost detectați anticorpi la antigenii mușchilor scheletici, frecvența depistării fiind mai mare decât în normă. Christiansen et al. au studiat anticorpul în extracte obținute din capsula sinovială a unor subiecți, dar nici la un pacient nu s-au depistat autoanticorpi circulanți liberi. Anticorpul liber în serul sangvin pot fi decelați doar atunci când sunt în surplus comparativ cu autoantigenii sau când producerea lor depășește fixarea. Astfel, M. Alcalay și Thomas Laurent et al. au investigat CI în ser și în biopsatul țesuturilor coloanei vertebrale, înregistrând valori mai înalte de CI la bolnavii cu SA, comparativ cu cei sănătoși. Nu s-a stabilit vreo corelație între valorile CI, datele clinice, tratamentul administrat, afectarea articulațiilor periferice, prezența iritei, VSH și nivelul imunoglobulinelor. Se menționează doar că la bolnavii cu forma periferică a SA nivelul de CI este mărit mai frecvent. Au fost stabilite relații inverse între concentrația CI și C4 – component al complementului și relații directe între CI și IgG, IgM.

Astfel, creșterea nivelului seric al diversilor antigeni tisulari și CI la bolnavii cu SA mărturisește despre activarea policlonală a sistemului imun B în această maladie. Semnele de activare B-celulară se constată nu la toți bolnavii cu SA, ceea ce exprimă heterogenitatea patogenetică a maladiei și a variantelor sale clinice. Rolul hiperreactivării sistemului imun B și a jaloanelor anticorp-efector și CI

în mediația inflamației în SA rămâne neelucidat, încercările de a corela frecvența înaltă a depistării antigenului B27 cu infecția și hiperreactivitatea celulelor B au condus la suspiciul că SA ar fi o artrită reactivă de origine imunocomplexă.

Este cunoscut că activitatea sistemului B nu numai că e condiționată de mecanismele autoreglatoare, dar mai este supravegheată și de diverse subpopulații de celule T. Explorările sistemului de imunitate celulară au relevat la unii pacienți cu SA T-limfopenie.

S-a constatat un nivel scăzut de celule T-supresoare în sângele periferic la spondilitici în raport cu cei sănătoși și un nivelul normal sau mărit al celulelor T-helper. În explorări cu anticorpi monoclonali din seria OKT s-a observat creșterea numărului celulelor fenotip OKT-4 (inductor al T-helperilor) la bolnavii de SA cu nivelul OKT-8 păstrat în limitele normale. Activitatea funcțională a T-supresorilor este nespecifică. S-a studiat activitatea citotoxică a limfocitelor pe cultura alogenă de fibroblaști de embrion uman. S-a stabilit că activitatea celulelor citotoxice a fost mărită la 68% dintre bolnavii cu forma periferică a SA și numai cu 5% la bolnavii cu formă centrală. În etiopatogenia SA pot fi implicați și alți factori prezenți în procesul inflamator: interleukinele I-II, factorul necrotic tumoral FGF, MRNA, deși aceiași factori inflamatori umorali sunt caracteristici și pentru alte artrite reactive. Evaluarea rolului sistemului de peroxidare a lipidelor și a sistemului antioxidant a evidențiat activarea proceselor de peroxidare a lipidelor și inhibarea mecanismelor antioxidante. Are importanță expunerea îndelungată la frig, umezeală, traumatismul.

CLASIFICARE

FORMA:

- **Centrală** – debut cu afectarea articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale;
- **Periferică** – debut cu afectarea articulațiilor periferice.

EVOLUȚIA: lent progresantă; rapid progresantă; septică.

Tabelul 1

GRADUL DE ACTIVITATE

Criteriul	Unitatea de măsură	Gradul de activitate				
		0	1	2	3	4
Durere rahidiană (în regiunea dominantă)	0-4 puncte	0	1	2	3	4
Redoare matinală	Minute	<10	10-30	31-60	61-120	>120
Expansiune toracică	Centimetri	>7	6.9-5.0	4.9-3.5	3.4-2.0	<2.0
Flexia lombară (Macrae-Wright)	Centimetri	>7	6.9-5.0	4.9-3.5	3.4-2.0	<2.0

Tabelul 2

STADIALIZAREA

Stadiul	Criterii
0	Modificări minore ale articulațiilor sacroiliace
1	Leziuni suspecte la nivelul articulațiilor sacroiliace
2	Leziuni sacroiliace certe
3	Modificările stadiului 2 asociate cu altele tipice la nivelul coloanei vertebrale (vertebră pătrată, sindesmofite, sinostoză certă a articulațiilor interapofizare)
4	Anchiloză sacroiliacă

Tabelul 3

CAPACITATEA FUNCȚIONALĂ

Clasa funcțională	Caracteristica capacității funcționale (CF)
1	CF completă, cu posibilitatea de a exercita normal profesiunea
2	CF normală, cu excepția handicapului durerii și redorii
3	CF limitată, permițând bolnavului numai o mică parte din ocupațiile uzuale și propria îngrijire
4	Infirmitatea importantă: bolnav imobilizat, nu se poate ocupa de propria îngrijire sau o face cu dificultate

TABLOU CLINIC. SA este o boală cu debut caracteristic la vârstă tânără, care continuă să agraveze sănătatea cu un grad de dizabilitate și chiar de imobilitate gravă până la sfârșitul vieții. Vârsta medie când se instalează primele manifestări este de 27 de ani, cu apogeul atins între 15–24 de ani și constituie 10% din cazurile apărute înainte de pubertate. Dezvoltarea manifestărilor caracteristice bolii poate fi urmărită de-a lungul a patru perioade: prodromală, de debut, de stare și finală.

MANIFESTĂRI PRODROMALE. Manifestările prodromale ale SA sunt caracteristice și nu lasă să întrevadă dezvoltarea ulterioară a suferinței fiind etichetate ca banale. Este vorba despre dureri periodice, migrante, percepute de bolnav la nivelul spatelui, al lombelor, în fese și în coapse. Alteori, acuzele se prezintă ca mialgii vagi cu cointeresarea inserțiilor sau a joncțiunilor miofasciale. În acest stadiu, pacienții sunt etichetați adesea ca suferind de sindrom fibrozitic și li se prescrie un tratament, fără a se recurge la investigații complementare.

DEBUTUL BOLII. Debutul SA este insidios la 80% dintre cazuri și media intervalului care se scurge până la stabilirea diagnosticului oscilează între 7-12 luni. Debutul acut poate fi marcat de un traumatism direct sau indirect al co-

loanei vertebrale, care se evidențiază la 4-7% dintre bolnavi. Factorul mecanic poate acționa asupra unei articulații periferice, care devine dureroasă și tumefiată, manifestări care persistă timp îndelungat, până la dezvoltarea sindromului inflamator la nivelul scheletului axial. La aproape 20% dintre femeile spondilitice, debutul este marcat de o sarcină. O interpretare posibilă este aceea că stresul mecanic, inclusiv cel legat de purtarea sarcinii, nu reprezintă de fapt un veritabil factor declanșator, ci un eveniment care atrage atenția asupra unor manifestări care altelei ar fi trecut neobservate.

Sub aspectul manifestărilor clinice, debutul SA poate fi axial, periferic, entezitic și visceral.

La 65% dintre cazuri, SA începe cu **simplome rahidiene**, cea mai frecventă manifestare fiind lombalgia de tip inflamator (80%), a cărei substrat este sacroileita. Bolnavii acuză, de cele mai multe ori, dureri fesiere, unilaterale sau bilaterale, cu intensitate mai mare unilaterală. Durerea tinde să iradieze pe fața posterioară a coapsei, fără să depășească spațiul popliteal și, nu rareori, alternează de pe o parte pe alta pentru a realiza tabloul clasic de „sciatică” înaltă. Mai rar întâlnite sunt lombalgiile de tip aparent mecanic, cu sediu central și schiță rudimentară de sciatalgie, atribuite, în această fază, artritei articulațiilor interapofizare și/sau unei contracții a musculaturii paravertebrale. Durerile lombare de la debutul SA sunt în relație cu efortul: apar sau sunt agravate de repaus, nu se intensifică efectiv cu efortul, ci dimpotrivă, se ameliorează la mobilizarea segmentului. Schimbările meteorologice, exercițiul fizic excesiv și trepidațiile accentuează durerea, în timp ce căldura locală exercită un efect benefic. Odată instalată, lombalgia persistă mai multe luni, reliefând un fond dureros continuu peste care se suprapun exacerbările după câteva zile sau săptămâni, fără cauză aparentă. Examenul obiectiv la această etapă a evoluției SA nu este expresiv: se relevă o discretă rigiditate a coloanei lombare, îndeosebi la înclinare laterală, contractura paravertebrală și diminuarea lordozei fiziologice, toate fiind mai accentuate dimineața, dar dispar peste zi.

SA poate debuta cu manifestări rahidiene și în caz de afectare a altor segmente ale coloanei vertebrale. Formele „înalte”, cu afectarea inițială a coloanei cervicale sunt rare. Ele se manifestă prin dureri de tip inflamator, cu iradiere înspre zonele de inserție ale mușchiului trapez. Frecvent sunt afectate segmentele toracice, manifestate prin entezite costovertebrale, costocondrale și condrosternale. Bolnavii se plâng de dureri dorsale cu iradiere intercostală sau de dureri cu aspect „pleuritic” accentuate de respirație, tuse și torsiuni.

Debutul articular extrarahidian este întâlnit în 15-25% din cazuri, mai ales la copii și femei. De cele mai multe ori se atestă oligo- sau poliartrită acută febrilă, persistentă, cu interesarea articulațiilor mari (17%) ale membrilor inferioare (glezne, genunchi, șolduri) și/sau a articulațiilor mici ale mâinilor (8%). Aceste forme sunt inițial greșit identificate ca reumatism articular acut sau poliartrită reumatoidă. Afectarea unei singure articulații mari de la nivelul membrilor inferioare sau superioare (pumn, cot, umăr) este, de asemenea, posibilă. Tabloul clinic al artritei periferice de la debutul SA este eterogen nu numai în ceea ce privește

topografia, ci și intensitatea manifestărilor, de la artralgiile simple până la tumefieri evidente, însoțite de hiperemie și hidartroză.

Debutul enteitic pur al SA se manifestă aproape exclusiv prin talalgii, care sunt întâlnite în aproximativ 10% din cazuri. Mai rar, boala se instalează manifestându-se prin semne cu una dintre determinările sale viscerale: uveită (2-6%), insuficiență aortică, cavitație pulmonară. Au fost relevate cazuri cu sindrom febril prelungit de origine necunoscută. În unele cazuri debutul poate fi inaparent (forme analgice), la care anamneza nu evidențiază simptome de disconfort, exceptând restricția mecanică progresivă. La tabloul clinic local se pot asocia manifestări de ordin general: astenie, anorexie, subfebrilitate, scădere moderată în greutate.

PERIOADA DE STARE A BOLII. Ea se caracterizează printr-un tablou clinic complet al bolii. Pe parcursul a mai multor ani, are loc o extindere progresivă de cointeresare a scheletului axial în sens proximal, începând cu pelvisul și alte extinderi extrarahidiene; musculoscheletice și viscerale. Apariția simptomelor și semnelor nu respectă întotdeauna această succesiune, ce necesită sistematizarea lor topografică.

AFECTAREA SCHELETULUI AXIAL

AFECTAREA ARTICULAȚIILOR SACROILIACE (STADIUL PELVIAN). Sacroiliita (sacrocoxita) bilaterală este manifestarea cea mai frecventă a debutului SA, considerată markerul bolii. Diagnosticul sacroileitei este dificil din cauza unor motive obiective și subiective: localizarea anatomică profundă a articulațiilor (cea mai „superficială” porțiune se află la 2 cm sub planul tegumentar) inaccesibilitate relativă a examenului obiectiv, planul neuniform al articulației, simptomatologie comună și ușor raportată afectărilor lombare sau articulațiilor coxofemorale.

Durerea spontană de origine sacroiliacă în cadrul SA redă aspectul, descris anterior, al lombalgiei joase de tip inflamator. În perioada de stare, acest tablou apare intermitent limitând evident funcționalitatea segmentului lombopelvic.

La examenul obiectiv se poate constata o **ușoară șchiopătare** (eschivarea pasului de partea predominant afectată), sensibilitate la presiune într-un punct situat imediat sub spina iliacă posteroinferioară sau medial de cea posterosuperioară. Există un număr însemnat de manevre indirecte „de stres” pentru evidențierea sensibilității prin mobilizarea osului coxal înspre torace:

- a) apăsarea puternică asupra spinelor iliace anterosuperioare, bolnavul se află în decubit dorsal (manevra Eriksen);
- b) apăsarea unei aripi iliace, bolnavul se află în decubit controlateral (manevra Volkmann);
- c) „forfecarea” sacroiliacelor; examinatorul, plasat în spatele bolnavului aflat în ortostatism, împinge înainte una dintre crestele iliace în timp ce o trage înapoi pe cealaltă;

- d) presiunea verticală asupra celor doi umeri simultan, în timp ce bolnavul se află în stațiune unipodală, ceea ce realizează o „forfecare” verticală de partea sprijinită (manevra Rotes - Querol);
- e) semnul trepidului Illouz-Coste: bolnavului, aflat în procubitus, i se exercită o apăsare puternică cu pumnul sau cu podul palmei asupra sacrului, ceea ce mobilizează simultan cele două articulații sacroiliace și discul lombosacral;
- f) comprimarea laterală a pelvisului;
- g) flexia coapsei, cu subiectul în decubit dorsal și umărul ipsilateral fixat (manevra Latham);
- h) hiperextensia unei coapse sub planul patului și flexia completă a celeilalte (semnul Gaensslen);
- i) manevra Mennell: bolnavul, aflat în decubit lateral, flexează complet coapsa de sprijin, ajutând poziția prin tracțiunea genunchiului cu ambele mâini, în timp ce examinatorul, plasat posterior, execută abducția coapsei opuse, ridicând-o spre zenit;
- j) abducția forțată a coapsei.

Aceste manevre sunt considerate evocatoare pentru sacroileită numai atunci când majoritatea dintre ele oferă rezultate concordante și când reproduc o durere de tip profund, percepută pe sacru și/sau lateral față de acesta, la nivelul feselor.

Afectarea articulațiilor sacroiliace în cadrul SA poate fi asimptomatică la un moment dat al evoluției, uneori pe toată durata acesteia. Formele avansate, cu anchiloză completă, sunt de regulă indolore și insensibile. În astfel de cazuri, diagnosticul sacroileitei se confirmă prin investigații radiologice.

→ **APECTAREA COLOANEI VERTEBRALE LOMBARE (STADIUL LOMBAR)**. Afectarea coloanei vertebrale lombare nu apare aproape niciodată izolată, ea evoluează concomitent cu simptomele și semnele de sacroileită sau mai degrabă în urma acestora. Bolnavii acuză dureri lombare de diferită intensitate, accentuate de mobilizarea energetică a segmentului vertebral lombar (exemplu, torsiunea bruscă a trunchiului), mai rar de tuse, strănut sau trepidații, însoțite de o senzație de înțepenire (redoare matinală), care de regulă nu duce la limitarea activității motorii. Adesea răsucirea, aplecarea și ridicarea de greutate pot fi efectuate cu prețul unor dureri intense. Iradierea durerilor este posibilă în două direcții: spre coloana dorsală și torace sau în coapse. În ultimul caz, durerea îmbracă o topografie similară cu a sciaticii vertebrale, de care însă poate fi ușor diferențiată pe baza caracterului mai difuz al durerii și aparent pluriradicular. Accentuarea bruscă a durerii în relație cu un traumatism, nu neapărat violent, poate avea loc datorită apariției fracturii sau spondiloartritei lombare. Pe măsură ce boala progresează, durerea scade în intensitate și dispare cu totul în faza de anchiloză „fixată”. La examenul obiectiv se constată mai întâi dispariția lordozei lombare fiziologice și apoi deformarea în cifoză. Palparea și percuția coloanei vertebrale provoacă durere, mișcărilor sunt limitate în toate direcțiile, spre deosebire de restricția predominant unidirecțională din cadrul sindromului vertebral în afecțiunile degene-

rativă discovertebrale. Un aspect caracteristic apare la înclinarea corpului în față: mișcarea se face „dintr-o bucată”, cu derularea vizibilă la un nivel superior, în contrast cu rigiditatea relativă a segmentului lombar inferior. Mușchii paravertebrali se află într-o stare contractată mai mult sau mai puțin accentuată.

Mobilitatea coloanei vertebrale lombare sau dorsolombare în flexie este relativ ușor de evaluat. O metodă simplă este testul separării degetelor (index – police): degetele se plasează pe două apofize spinoase învecinate, apreciind cu cât se îndepărtează acestea în timpul aplecării corpului înainte (normal 3-4 cm). Din această tehnică au derivat altele două utilizate mai frecvent în practică: testele Schober și Macrae-Wright. Testul Schober se efectuează marcând cu ajutorul unui creion dermatograf punctul corespunzător al apofizei spinoase L5 (sau mijlocul liniei care unește spinele iliace posterosuperioare, corespunzătoare „groșițelor lui Venus”) și un altul situat la 10 cm proximal față de acesta. Se măsoară distanța între cele două repere până și după flexia maximă a trunchiului (valoarea normală este >15 cm, în SA <12 cm). Testul Macrae -Wright este o modificare a precedentului, în sensul că reperul distal este poziționat la 5 cm mai jos de vârful apofizei spinoase L5. Îndepărtarea punctelor în flexia anterioară maximală depășește limitele subiecților sănătoși.

Aprecierea globală a mobilității coloanei vertebrale toracolombare în flexie-extensie se face prin studierea indicelui de mobilitate sagitală spinală. Mobilitatea spinală este mai mare în plan sagital la bărbați decât la femei.

Flexia laterală a segmentului spinal dorsolombar poate fi apreciată marcând un semn pe fața externă a coapselor, corespunzător vârfului mediusului, când subiectul reproduce poziția de verticală, și urmărind cu cât se deplasează față de acesta palma lăsată să alunece în jos în timpul mișcărilor de lateralitate ale trunchiului. Testul Moli I oferă indicații mai precise: se marchează pe linia axilară medie un reper superior, la nivelul apendicelui xifoid, și altul inferior, pe creasta iliacă, sau un segment de 20 cm undeva pe această linie. Înclinarea homolaterală a coloanei vertebrale apropie, în mod normal, aceste puncte cu cel puțin 50% (sau de la 20 la 15-12 cm). Întrucât plicele create prin flexie la persoanele obeze falsifică măsurările, determinarea se poate baza pe distanța de îndepărtare a punctelor similare marcate controlateral (test Moli I „inversat”). De remarcat că femeile au mobilitate laterală a trunchiului mai mare decât bărbații. Pentru rotația toracolombară se utilizează în mod curent testul Von Pavelka, bazat pe măsurarea distanței dintre apofiza spinoasă L5 și foseta jugulară, cu banda centimetrică trecută transaxilar, înainte și după răsucirea completă a trunchiului. Pentru a separa mișcarea lombară de cea dorsală se înlocuiește reperul superior cu vârful apendicelui xifoid, efectuând diferența.

APECTAREA CUTIEI TORACICE (STADIUL DORSAL)

Afectarea toracelui în cadrul SA se manifestă prin modificarea coloanei vertebrale dorsale, în special prin implicarea în procesul inflamator a oricăror articulații mici ale cutiei toracice: costovertebrale, condrocostale, condrosternale, manubriosternale, sternoclaviculare.

Bolnavii se plâng de toracodinii difuze, uneori întinse, și de o senzație de opresiune toracică. Inspirația profundă și mișcările umerilor accentuează durerea, iar tusea și strănutul o aduc la paroxism.

Obiectiv, se constată accentuarea cifozei fiziologice, rigiditate și sensibilitate la presiune (îndeosebi pe manubriul și corpul sternal) și uneori – o tumefiere discretă, extrem de dureroasă, la nivelul unghiului lui Louis. Toracele spondilitic prezintă deformări caracteristice care, conform lui Forestier, se divizează în două tipuri: unul văzut la subiecți astenici, longilini și emaciați, ilustrat de turtirea anteroposterioară, „tragerea” peretelui costal în jos și înapoi, accentuarea oblicității coastelor; și altul, întâlnit la persoane picnice, obeze, partea superioară a toracelui având aspectul de mai sus, iar partea inferioară apare evazată „în clopot” asupra unui abdomen mult bombat. Dinamica respiratorie a acestui torace este modificată: inspirație sacadată și tip respirator abdominal.

APECTAREA COLOANEI VERTEBRALE CERVICALE (STADIUL CERVICAL)

Afectarea coloanei vertebrale cervicale în cadrul SA este un eveniment tardiv. În perioada de stare, se manifestă prin afectarea articulațiilor interapofizare posterioare și contracturi reflexe ale musculaturii învecinate.

Durerea, accentuată de mișcările capului, este percepută de către bolnav la nivelul cefei, cu iradiere în cap, umeri și brațe, realizând adesea o topografie „în pelerină”. Redoarea și limitarea dureroasă a mișcărilor (îndeosebi cele de lateralitate) completează tabloul subiectiv.

Obiectivizarea și cuantificarea limitării funcționale la acest nivel se poate face prin câteva metode simple, accesibile oricărui medic. Măsurarea distanței menton – stern (în flexie și extensie maxime, eventual cu notarea diferenței) este cea mai utilizată în practică, deși i se reproșează că nu ar fi utilă decât în fazele avansate ale bolii, când extensia cervicală este compromisă. Distanța occiput – perete („săgeata” lui Forestier) măsoară gradul de protruzie al capului și este viciată de cifoza dorsală. Mobilitatea laterală și rotația capului pot fi deduse din distanța tragus acromion, respectiv menton – acromion (fără ridicarea umărului). Aceste probe, considerate clasice și care sunt oarecum criticabile, tind să fie înlocuite cu altele mai exacte. Metoda Newell-Nichols utilizează ciocanul de reflexie plasat cu baza pe vertex, bolnavul aflându-se în dreptul unui perete sau a unei table negre pe care se evidențiază gradul de deplasare descris de coada ciocanului. Pentru mișcările de rotație baza instrumentului trebuie fixată pe frunte. Metoda Murray-Leslie recurge, în cadrul unui principiu asemănător, la o coroană cu indicator frontal.

Modificările care au loc la nivelul tuturor segmentelor rahidiene determină, spre sfârșitul perioadei de stare, după unii chiar mai devreme, o postură caracteristică pentru SA sau, cum spunea Forestier, „cu lombele aplatizate, cu bustul aplecat, gâtul și capul proiectate înainte și parcă prelungind spatele; spondiliticii au un aer de comună familiaritate”. De altfel, după Parhami ar exista anumite particularități somatice preexistente bolii (genetice), care conferă trăsături comune celor mai mulți dintre bolnavii cu SA: tip ectomorfic, statură mai degrabă scundă

(media 1,66 m), fața lungă, rectangulară, cu bărbia îngustă (70%). Odată apărută, boala le conferă în plus o configurație cifotică, generată mai ales de nevoia de a descărca articulațiile posterioare intervertebrale inflamate.

Postura spondiliticilor este caracterizată prin protruzia capului, cifoza dorsală înaltă, rotunjirea umerilor (prin „cădere” și protractare), applatizarea toracelui și bombarea abdomenului („ca o minge de fotbal”), ștergerea lordozei lombare, amiotrofia feselor, stațiune cu baza lărgită; ceea ce le conferă o înfățișare „umilă” (*hang - dog appearance*), mai ales când capul este ușor aplecat într-o parte. Cifoza coloanei toracolombare nu realizează întotdeauna un profil continuu, ci are o „ruptură a ritmului” arcului spinal, în sensul că acesta apare compus dintr-un segment inferior, relativ rectiliniu, și unul superior mult incurbat înainte cu apexul, ceea ce realizează aspectul caracteristic al „gârbovirii lui Bechterew” (*Bechterew's stoop*). Cifoza dorsală, cu lordoză compensatoare lombară, este un aspect rar întâlnit. Măsurările clinice, destinate evaluării limitării funcționale și deformațiilor rahidiene în SA, pot utiliza, în afara simplei bande centimetrice, un număr de instrumente cu bună fiabilitate: goniometrul, spondilometrul și inclinometrul.

Goniometria clasică are aplicații restrânse în examenul clinic rahidian pentru că mișcările antrenează segmente anatomice mici și numeroase, spre deosebire de articulațiile periferice unde brațele instrumentului pot fi adaptate cu ușurință paralel cu axul unora mai lungi și rigide, care se mișcă „ca un tot”. Metoda se mai utilizează astăzi pentru stabilirea mobilității unghiulare a capului după indicații și cu valorile normale.

AFECTAREA ARTICULAȚIILOR PERIFERICE. De obicei, artritele periferice apar în primii 10 ani de boală, dar există aproximativ 4-5% din cazuri în care debutul are loc timp îndelungat, după ce boala spinală a devenit inactivă. Localizările, în ordine descrescătoare, sunt: șoldurile, umerii, genunchii, pumnii, degetele (metacarpo- și metatarsofalangiene, interfalangiene proximale), cu variații în funcție de compoziția seriilor studiate. În general, predomină afectările membrelor inferioare și cele rizomelice, cu tendință la simetrie, pentru articulațiile proximale, care se pierde cu cât localizarea este mai distală. De cele mai multe ori moderate și tranzitorii (durere, redoare, tumefiere cu sau fără hidartroză și limitare a mobilității), un sfert din artritele periferice devin cronice (contractură în flexie, anchiloză fibroasă în poziție vicioasă).

EXPLORĂRILE PARACLINICE confirmă sindromul inflamator prin evidențierea accelerării VSH, pozitivitatea proteinei C-reactive. Creșterea valorilor IgA și a complexelor imune circulante, HLA B27 este pozitiv.

Examenul radiologic reflectă modificări anatomopatologice care sunt precoce la articulațiile sacroiliace și joncțiunea dorsolombară (*fig. 1 și 2*). Modificările sacroiliace pot fi prezente chiar la bolnavii fără dureri sau la cei cu manifestări articulare periferice. Sacroileita bilaterală este principalul criteriu de diagnostic radiologic. În funcție de stadiul de evoluție al bolii, se va evidenția inițial pseudolărgirea spațiului articular datorită resorbției osoase subcondrale pe ambele versante, iar ulterior scleroza periarticulară (ostecondensare) care subliniază eroziunile prezente și în final diminuarea spațiului articular.

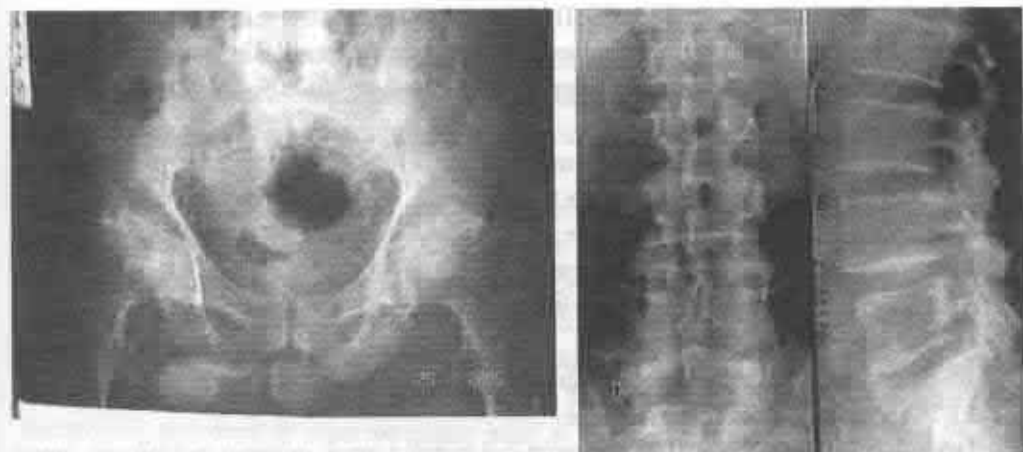


Fig. 1 și 2. Tabloul radiologic al spondiloartritei anchilozante. Anchiloză articulațiilor sacroiliace, osteogeneza coloanei vertebrale cu anchiloză intervertebrală și discongruența articulațiilor sacroiliace

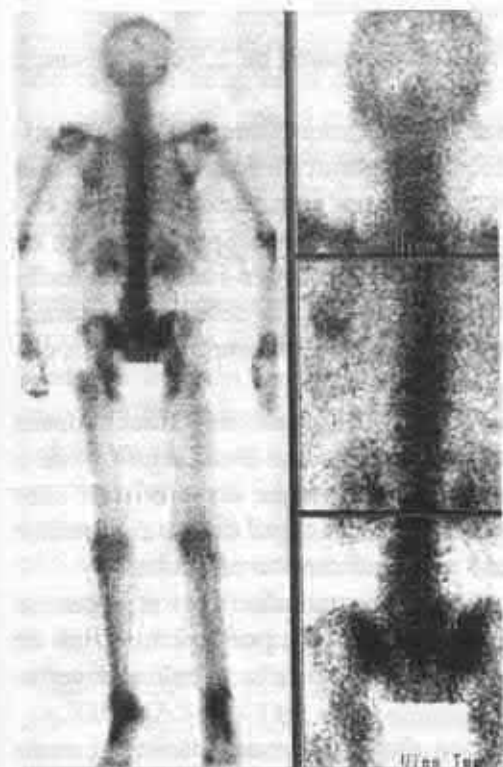


Fig. 3. Scintigrafia scheletului. Afecțarea preponderentă a coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace, unde captarea RF este crescută

În stadiile avansate se produc punți osoase între sacru și iliac cu fuziunea completă și dispariția spațiului articular. Dintre modificările vertebrale precoce menționăm:

- **prezența sindesmofitului** produs de calcificarea inelului fibros;
- **aspectul pătrat al vertebrelor** pe radiografia lombară de profil, condiționată de pierderea concavităților prin eroziunea marginilor anterioară, superioară și inferioară ale corpurilor vertebrale;
- **rectitudinea coloanei lombare.**

Imaginea de coloană „de bambus” apare tardiv și este cauzată de prezența sindesmofitelor, anchilozelor osoase a articulațiilor interapofizare și de calcificarea ligamentelor interspinoase.

Pentru diagnosticul precoce al bolii se poate apela la scintigrafia scheletului cu Technetiu (Tc^{99m}) care va evidenția hipercaptarea traserului la nivelul articulației inflamate (fig. 3).

În cazurile dubioase este posibilă efectuarea tomografiei computerizate axiale.

DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Pentru diagnosticul pozitiv sunt enumerate cinci criterii clinice și două radiologice (Criteriile de la Roma, 1961; amendamentele de la New-York, 1966):

Criteriile clinice:

1. Lombalgie joasă și redoare mai mult de 3 luni, care nu cedează la repaus;
2. Durere și redoare în regiunea toracică;
3. Limitarea mobilității lombare;
4. Limitarea expansiunii toracice;
5. Anamneza sau prezența de irită sau de sechele ale acesteia.

Criteriile radiologice:

1. Sacroileita bilaterală (cu excluderea artrozei sacroiliace);
2. Afectarea coloanei vertebrale.

Diagnosticul este valabil la prezența cel puțin a unui criteriu radiologic, unui criteriu clinic și a amendamentelor de la New-York (1966):

1. Limitarea mobilității coloanei lombare în cele trei planuri (flexie anterioară, flexie laterală și extensie);
2. Durerea anamnetică sau prezentă la nivelul joncțiunii dorsolombare sau în coloana lombară;
3. Limitarea expansiunii toracice la / sau sub valoarea de 2,5 cm, măsurată la nivelul spațiului IV intercostal.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu alte spondiloartrite seronegative (artrita psoriazică, sindromul Reiter, afectările aparatului locomotor în boala Crohn, colita ulcerosă nespecifică ș.a.), în cazul cărora sunt depistate semne clinice și radiologice caracteristice spondiloartritei anchilozante. Spre deosebire de SA, în aceste maladii, de regulă, nu se întâlnește tabloul clinico-radiologic desfășurat, sunt depistate numai semne solitare: sacroileita izolată (deseori unilateral), sindesmofite nesimetrice unilaterale unui număr mic de vertebre, manifestări clinice de afectare a unui singur sector al coloanei vertebrale.

Este important de diferențiat spondiloartrita anchilozantă de osteocondroza coloanei vertebrale a porțiunii lombare cu sindrom radicular. Baza diferențierii o constituie examenul radiologic: pentru osteocondroză semne caracteristice sunt lipsa sacroileitei și prezența modificărilor distrofice, caracterul divers al durerilor (în osteocondroză durerea dispăre în repaus) și a sindromului radicular.

Spondiloartrita anchilozantă este asemănătoare cu maladia Foresterie, care se întâlnește la persoanele în etate, lipsește sacroileita, artrita periferică, indicii de inflamație; osificării se supune ligamentul longitudinal anterior al coloanei vertebrale în segmentul toracic.

EVOLUȚIA este cronică, progresivă, cu alternanța exacerbărilor și remisiunilor. Perioadele de activitate, care pot îmbrăca alura unor veritabile puseuri, mai cu seamă la nivelul articulațiilor periferice, se succed la intervale diferite, fără o legătură cu vreun factor declanșator decelabil sau cauzat de efort, traumatisme, boli intercurrente etc. În acord cu teoria patogenetică modernă, se poa-

te presupune reintervenția agentului exogen declanșator cu repetarea provocării imunologice, care a acționat la debut. Cu ocazia fiecărei perioade de activitate se produce un plus de deteriorare la nivelul sediilor de acum afectate (de exemplu, accentuarea rigidității vertebrale, artrită, uveită etc.) și pot apărea determinări noi, care diversifică tabloul clinic.

COMPLICAȚII. Există două categorii de complicații majore, ortopedice și oncologice.

Complicațiile ortopedice, cele mai frecvent observate la spondilitici, sunt luxațiile sau subluxațiile atlantoaxoidiene și fracturile spinale, ambele cu consecințe statice și neurologice. În primul caz, bolnavii se plâng de cefalee și dificultăți la ridicarea capului pentru a privi înainte, fiind uneori nevoiți să-și înalțe pasiv mentonul, moment în care se poate auzi și o crepitație cervicală. Când atlantul este luxat anterior pe axis, lordoza se șterge și apofiza spinoasă C₂ proemină. Fenomenele compresive radiculare și tulburarea circulației prin artera vertebrală realizează un complex de simptome tranzitorii: episoade de absență, amnezie, vertij, diplopie, scotoame sau reducerea câmpului vizual în regiunea temporală, parestezii trigeminale. Poate să se instaleze o mielopatie cervicală compresivă. Coloana vertebrală anchilotică este mai fragilă decât cea flexibilă și se rupe întocmai ca un os lung; în 18 din 22 de cazuri – la nivelul unui spațiu discal.

Spondiliticii suferă mai frecvent accidente (paraplegie în timpul manevrelor de anestezie, prin pierderea protecției musculare). Creșterea presiunii intraabdominale îi expune la hernii. La acești bolnavi se remarcă o rată crescută a sinuciderilor.

PROGNOSTICUL funcțional al spondiliticilor depinde, în genere, de determinările spinale și femurale. Cu toate că în practică suntem confrunțați cu forme avansate, invalidizante ale bolii, în ansamblu prognosticul este rezervat. Pledează în acest sens statisticile care demonstrează că 92% dintre bolnavi își conservă capacitatea funcțională după aproape patru decenii de evoluție și că, indiferent de vechimea SA, numai 6,6% dintre subiecți sunt inapți de a munci.

S-a afirmat că SA are un prognostic vital bun sau că, dimpotrivă, mortalitatea în rândul spondiliticilor este mai mare decât în populația generală. Concluzia ar fi că SA limitează speranța de viață a bărbaților și că iradierea este factorul care se asociază cu un prognostic vital limitat. Aproape jumătate dintre bolnavi decedază din cauza bolilor cardiovasculare, dar cele mai multe decese au loc ca rezultat al leucemiilor, insuficienței renale, pneumoniilor ș.a.

TRATAMENTUL este complex, deseori dificil. Mijloacele terapeutice actuale nu par să influențeze semnificativ evoluția procesului inflamator spondilitic, dar se poate interveni prompt pentru scurtarea puseurilor acute ale bolii.

Baza tratamentului medicamentos o constituie, în primul rând, **preparatele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)**. Principiile generale ale tratamentului cu AINS sunt bine cunoscute. La alegerea AINS este necesar de luat în considerare

următoarele: prezența și caracterul factorilor de risc ai dezvoltării efectelor adverse, prezența maladiilor concomitente, compatibilitatea AINS cu alte preparate medicamentoase. Se recomandă preparatele cu „toxicitate” minimă: **diclofenac (clodifen) 150 mg/24ore, ibuprofen 800-1000 mg/ 24 ore etc.** Dezvoltarea reacțiilor adverse la AINS depinde de doza preparatului, de aceea este necesară și obligatorie indicația dozelor minime, dar efective. Pacienților cu risc major al complicațiilor gastrointestinale (în primul rând cu anamnezic „ulceros”) este binevenită administrarea inițială a inhibitorilor COX 2, ca: **nimesulid 100-200 mg/24 ore; celecoxib (celebrex) 100-200 mg/24 ore.** Ca rezultat al studiilor multicentrice controlate (în conformitate cu criteriile categoriei A „medicina prin dovezi”), se poate relata:

- În majoritatea cazurilor inhibitorii COX-2 nu cedează după eficacitate preparatelor AINS „standarde”, atât în durerea acută, cât și în cea cronică (artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, osteoartroză);
- Inhibitorii COX-2 mai rar provoacă reacții adverse grave, care necesită tratament staționar (hemoragii, perforații, obstrucție bronșică etc.).

Următoarea direcție în tratamentul contemporan al SA este tratamentul remisio-inductiv:

- **Antimalaricele de sinteză** sunt de eficacitate contestată (clorochina, plaquenil);
- **D-penicillamina** a oferit rezultate bune în cazurile izolate de SA cu artrita periferică. D-penicillamina trebuie administrată înainte de tratamentul cu glucocorticoizi, în cazurile în care tratamentul cu AINS este neeficace.
- **Corticoterapia** este de utilizare redusă și este limitată în cadrul strict al artritei periferice și visceropatiilor.
- **Imunosupresoarele** – există încercări de tratament cu ciclofosamidă.
- **Sulfasalazina** se administrează în doza 2g/24 ore (3 -12 luni).
- **Tratamentul combinat** – este propusă administrarea asociată a sulfasalazinei (2g/24 ore) cu metotrexat (7,5 mg/săptămână, timp de 3 luni).

În concluzie, putem menționa că tratamentul SA cu AINS rămâne un compartiment complicat al farmacoterapiei. Apariția inhibitorilor COX-2 a făcut tratamentul mai puțin periculos, și totodată, a atras atenția asupra aspectelor noi ale tratamentului antiinflamator și analgezic.

PROFILAXIA SA, fiind secundară, constă în măsuri generale pentru prevenirea exacerbărilor bolii și generalizarea procesului morbid. Ea prevede diagnosticul precoce al maladii, excluderea factorilor declanșatori și predispozanți (expunerea la frig, suprasolicitarea fizică, traumatismele lombare repetate, infecțiile), aplicarea precoce a tratamentului adecvat, acțiuni de reabilitare, dispensarizarea și educarea pacienților în privința terapiei remisio-inductive de lungă durată și modului sănătos de viață.

Bibliografie

1. Boloşiu H., *Ghid de Reumatologie: Spondilita anchilozantă*, Cluj-Napoca, 1989.
3. Ionescu R, *Esenţialul în reumatologie*. Ed.Med.Ameltea, 2006.
6. Lactualite Rhumatologique, /MF Kahn,D.Kuntz etal, Elsenier, 2005.
7. Păun Radu, *Tratat de Medicină internă-Reumatologia*. Vol. I, Editura medicală, Bucureşti, 1999.
8. *Rhumetologi*. Cordone par. Xarier Chemelier, Rene Marc Flipo Masson, Paris, 2002.
9. Şuşeanu Ş., *Locul sulfasalazinei în tratamentul imunomodulator al unor boli reumatice*, Conferinţa naţională de reumatologie, Iaşi, Rev. de reumatologie, vol. VII, 1998, p. 5-6.
10. Насонова В. Н., *Руководство по внутренним болезням - ревматологические заболевания*. Медицина, Москва, 1997.
11. Насонова В. А., Насонов Е. Л., *Спондилоартропатии*. В руководстве для врачей „Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний” М., 2003, с.128-143.

ARTRITA PSORIAZICĂ

Artrita psoriazică (AP) este o artropatie inflamatorie seronegativă cu modificări articulare radiologice caracteristice, ce apare la bolnavii cu psoriazis.

AP a fost descrisă în secolul al XIX-lea de Alibert și Bazin, care au folosit pentru prima dată termenul de "psoriasis arthritique". Noi progrese în cunoașterea bolii au fost realizate în secolul al XX-lea. Astfel, s-a demonstrat că AP este o afecțiune diferită de artrita reumatoidă (AR). La bolnavii cu AP în ser nu se depistează factorul reumatoid, dar este prezentă relativ frecvent afectarea radiologică a articulațiilor sacroiliace și a coloanei vertebrale, antigenul HLA-B27. Din acest motiv AP a fost inclusă în grupul spondiloartritelor seronegative, grup nou creat pe baza conceptului lui Moll și Wright.

Psoriazisul afectează 1-2% din populație, iar AP apare la 5-7% dintre ei. AP afectează în mod egal ambele sexe, cu o ușoară predominare feminină.

Vârsta predominant afectată este între 30 și 45 de ani, deși psoriazisul are debutul la vârste mai tinere, decadele 2 și 3. Agregarea familială a bolii este bine cunoscută, antecedentele eredocolaterale fiind prezente la cel puțin o treime din bolnavii cu psoriazis și într-o proporție mai mare la cei cu AP.

Moll și Wright studiind 310 subiecți, rude de gradul întâi și doi ale unor bolnavi cu AP (în număr de 108) au constatat: 21% aveau psoriazis, 11% - poliartrită erozivă. Una din concluziile studiului a fost că rudele apropiate ale bolnavilor cu AP prezintă un risc major de a face această boală (de 50 de ori mai mare decât în populația generală).

ETIOPATOGENIE. Etiologia bolii nu este cunoscută. Se discută rolul predispoziției genetice, al factorilor de mediu și al tulburărilor imunologice.

Rolul predispoziției EREDITARE este sugerat de apartenența bolnavilor cu psoriazis sau cu AP la anumite grupuri de histocompatibilitate. Astfel, bolnavii cu psoriazis apar în grupul persoanelor cu HLA-CW6. La copii sunt implicate și grupele HLA-A2 și HLA-B17. AP se întâlnește mai frecvent la persoanele cu HLA-B38, HLA-B39 și DR7, iar 50% din bolnavii cu forma axială de AP posedă antigenul HLA-B27. Alte studii au arătat că bolnavii cu AP - forma simetrică (similară poliartritei reumatoide) posedă antigenul HLA-DR4, iar cei cu oligoartrită - antigenul HLA-B17 și HLA-CW6. Analiza antigenilor de histocompatibilitate de clasa a 2-a a demonstrat o asociere cu HLA-DR7 subtipul DR7a. În concluzie, antigenii de histocompatibilitate cu rol în AP sunt cei de clasa I.

Un raport privind aspectul discordant al AP la gemenii monoziagoți, observați timp de 40 de ani și proporția relativ mică de bolnavi la care poate fi demonstrat rolul predispoziției genetice, sugerează ideea că o importanță deosebită au factorii de mediu. Această idee este susținută de numeroase studii. Se afirmă rolul

infecțiilor cronice repetate cu streptococi și stafilococi, ajungându-se la concluzia că AP ar fi o artrită reactivă. În serul bolnavilor cu AP au fost identificate titre mari de anticorpi anti-ADN-ază beta-streptococică și antitoxină alfa-stafilococică. Se presupune că antigenii microbieni acționează ca superantigeni, contribuind la accentuarea tulburărilor imunologice.

În ultimul deceniu influența infecției cu HIV a fost demonstrată în cazul formelor severe de psoriazis cu AP prin identificarea unei proteine majore (P27), a unei particule de retrovirus în celulele epidermice și limfocitele sangvine.

Există observații clinice care demonstrează declanșarea AP după unele traumatisme.

Rolul tulburărilor imunologice în apariția și evoluția AP a fost remarcat în multe studii, în special în ultimii ani. S-a constatat că plasmocitele din țesutul sinovial al bolnavilor cu AR conțin IgM și C3. În sinoviala bolnavilor cu AP există bogate infiltrate cu limfocite T, cu rol de autoîntreținere a procesului inflamator. Complexele imune circulante în titre semnificative au fost identificate la aproximativ 60% din bolnavii cu AP. La acești indivizi s-a evidențiat existența unei hiperglobulinemii policlonale (pe contul IgG și IgA). Complexele imune cu IgA au fost găsite la toți bolnavii cu AP, însă titre mari se întâlnesc la persoanele cu forme severe de artrită periferică.

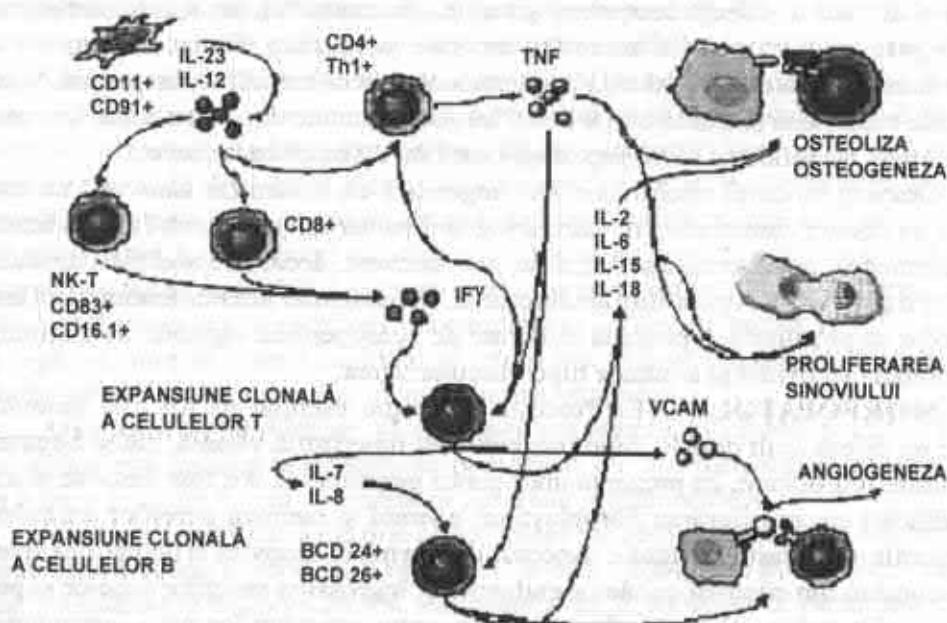


Fig. 1. Schema patogeniei artritei psoriazice.

La bolnavii cu psoriazis și, mai ales, la cei cu AP există un deficit de limfocite T-supresoare (CD8). În legătură cu această perturbare a imunității celulare la bolnavii cu AP este desemnată agravarea bolii după infecția cu HIV, care agresează limfocitele T-helper (CD4). Efectul diferit al infecției HIV demonstrează că în AP un rol important îl au limfocitele CD8, și nu cele CD4, ca în AR. Această diferen-

ță imunologică se adaugă celei genetice. În AP au rol antigenii de histocompatibilitate de clasa I și nu cei de clasa a 2-a (ca în AR). Keratinocitele bolnavilor cu psoriazis se multiplică mult mai repede decât cele normale. În timp ce în pielea normală keratinocitele se dublează în trei săptămâni, în placa de psoriazis dublarea lor are loc în trei zile. Această stimulare a creșterii este efectuată de o citokină, numită factorul transformator de creștere alfa-TGF- α , secretat de fibroblaștii dermului. Această citokină, pe lângă stimularea turnover-ului keratinocitelor, stimulează și angiogeneza, ceea ce explică anomaliile capilarelor, demonstrate la bolnavii cu psoriazis și unele aspecte particulare ale sinovitei acestor bolnavi.

Ipoteza metabolică. Bolnavii cu psoriazis prezintă două modificări importante biochimice implicate în patogeneza bolii: scăderea dihidroepiandrosteronului (DHEA) și creșterea activității 17-beta-dihidroxisteroiddehidrogenazei, care are ca urmare o exacerbare a ciclului pentozic cu formarea excesivă de NADPH. Aceasta duce la o sinteză în exces de precursori ai acizilor nucleici, ce clinic se exprimă prin tendința de proliferări la nivelul tegumentului, cartilajului articular și membranei sinoviale. Se presupune că psoriazisul ar fi o boală generală a țesutului conjunctiv cu manifestări predominant cutanate și articulare.

În patogenia AP au importanță atât terenul (predispoziția genetică), cât și unii factori de mediu (infecții bacteriene și virale, traumatisme), iar la autoîntreținerea bolii participă perturbările imunității umorale și celulare. Factor declanșator al psoriazisului poate servi infecția cu streptococul beta-hemolitic din grupul A. Infecțiile bacteriene și exacerbările de AP au fost discutate din cauza depistării unor titru înalte de anticorpi către peptidoglicanul membranei bacteriene.

Oricum, modelul citokinelor Th1 sugerează că inflamația sinovială nu este doar un răspuns imun aberant către antigenul bacterian persistent. Trauma fizică, de asemenea, poate declanșa AP, chiar mai frecvent, decât alte afecțiuni articulare, cum ar fi AR sau spondilita anchilozantă. Mecanismul acestui fenomen nu este clar, dar se presupune o posibilă eliberare de neuropeptide capabile de a stimula membrana sinovială și a induce hipervascularizarea.

MORFOPATOLOGIE. Procesul patologic esențial al AP este sinovita, care nu diferă mult de AR, fiind prezente atât hipertrofia viloză, cât și bogatele infiltrate limfocitare, cu prezența unor centri germinativi. Au fost descrise și alte modificări ca: proliferarea fibroblaștilor, edemul și necroza pereților vasculari. Leziunile vasculare constituie aspectul dominant în sinovita articulațiilor mari. Ele constau din edem al celulelor endoteliale, îngroșarea pereților vaselor și prezența infiltratelor celulare inflamatorii. În cazul articulațiilor mici (articulațiile interfalangiene) AP se caracterizează în stadiul precoce prin edem și îngroșarea membranei sinoviale, iar în stadiul tardiv prin proliferare fibroză, hipertrofie viloză și infiltrare celulară. În stadiile avansate, ca urmare a leziunilor sinoviale și agresivității pe care aceasta o exercită asupra extremităților osoase, se produc eroziuni marginale ale osului articular, distrucții și resorbții osoase cu înlocuirea spațiului articular prin țesut fibros dens. Ca urmare a acestor leziuni există o tendință

mai mare la anchilozarea articulațiilor interfalangiene proximale și articulațiilor radiocarpiene, comparativ cu AR.

TABLOU CLINIC. Manifestările cutanate ale psoriazisului constau dintr-o erupție caracteristică, constituită din papule și plăci eritematoase și scuamatoase



Fig. 2. Manifestările tegumentare și articulare

ușor de recunoscut, când este localizată simetric pe proeminențele osoase (fig. 2): coate, genunchi sau pe trunchi. Această erupție trebuie depistată și în cazul bolnavilor la care ea este mai puțin tipică, deoarece de prezența ei depinde diagnosticul pozitiv de AP. Trebuie inspectate cu atenție pielea capului (inclusiv a frunții), ombilicul, regiunea fesieră, regiunea perineală și unghiile. La majoritatea bolnavilor (60-80%) manifestările cutanate precedă AP cu mai mulți ani.

Psoriazisul poate fi diagnosticat primar cu ocazia manifestărilor articulare, care sunt mai supărătoare decât cele cutanate. Mult mai rar manifestările articulare și cele cutanate apar concomitent și încă mai rar (la aproximativ 10-15% din bolnavi) manifestările articulare precedă pe cele cutanate. Această AP fără psoriazis este greu de depistat și, de regulă, diagnosticul se pune numai după apariția erupției cutanate. Deși nu există întotdeauna un paralelism între cele două tipuri de manifestări, s-a constatat că bolnavii cu forme severe de psoriazis al pielii fac forme mai agresive de AP. Afectarea unghiilor este prezentă la 80% dintre bolnavii cu AP, iar la cei cu psoriazis necompliat se întâlnește numai la 15%. Există o legătură între afectarea unghiilor și artrita interfalangiană distală. Bolnavii cu forme severe de AP au mai mare interesare a unghiilor.

Afectarea articulațiilor și coloanei vertebrale. Debutul manifestărilor articulare este insidios la majoritatea bolnavilor, dar la o parte din ei (aproximativ la o treime) poate fi acut, asemănător gutei sau artritei septice.

Vârsta la debut este la cei mai mulți bolnavi la aproximativ 30-45 ani, ambele sexe fiind afectate în mod egal: raportul F/B este 1/1,04, spre deosebire de raportul 3/1 întâlnit la bolnavii cu PR. AP poate avea și un debut la vârste mai mici, între 9 și 12 ani. Manifestările articulare apar mai frecvent la bolnavii cu afectări cutanate și au unele particularități ce pot sugera diagnosticul de AP: afectarea articulațiilor interfalangiene distale, prezența osteolizei (demonstrată radiologic), aspectul clinic de oligoartrită asimetrică și afectarea coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroileace (clinic și radiologic).

Există mai multe tipuri de AP: oligoartrită asimetrică; poliartrită simetrică; artrită mutilantă; artrită interfalangiană; spondilită psoriazică (afectare axială).

1. Oligoartrita asimetrică (fig. 3) – este cea mai

frecventă formă de AP, fiind întâlnită la aproximativ 50% dintre bolnavi. Sunt afectate asimetric articulațiile metacarpofalangiene și metatarsofalangiene și cele distale de la mâini și picioare. La nivelul degetelor asocierea unei tendosinovite a flexelor realizează aspectul de deget “în cârnați”. Pot fi afectate asimetric și articulațiile mari: genunchilor, șoldurilor, gleznelor și pumnilor. În



Fig. 3. Oligoartrită psoriazică

unele cazuri afectările cutanate greu se depistează și trebuie căutate în zonele amintite mai sus și la nivelul unghiilor. În trecut, bolnavii cu oligoartrită asimetrică erau incluși în grupul celor cu poliartrită reumatoidă seronegativă.

2. Artrită interfalangiană distală, întâlnită la 8-15% dintre bolnavi, este asociată cu afectarea psoriazică a unghiilor. Această formă este mai ușor de depistat, deosebindu-se de PR, care afectează întotdeauna articulațiile interfalangiene proximale și nu cele distale.

3. Artrita mutilantă se caracterizează prin leziuni osteolitice ale falangelor și metacarpienelor, este atestată la aproximativ 5% dintre bolnavi și se asociază frecvent cu sacroileite și leziuni cutanate relativ severe. Sunt afectate degetele mâinilor, realizând aspectul de degete telescopate, dar pot fi afectate și degetele picioarelor.

4. Poliartrita simetrică reprezintă aproximativ 25% din cazurile de AP, însă unii autori remarcă o frecvență de până la 60%. O parte din bolnavii cu această formă clinică sunt reumatoid seric pozitivi. În aceste cazuri este vorba de o asociere a psoriazisului cu PR. Însă, cei mai mulți pacienți au teste negative la factorul reumatoid. Ea fiind simetric prezentată cu unele diferențe față de PR: afectează articulațiile radiocubitometacarpene, interfalangiene și, îndeosebi, cele interfalangiene distale, cu tendința spre anchilozare și deformarea mâinii, realizând aspectul de mână „în gheară” sau mână „în pedelă” (lopată). Aspectul radiologic este asemănător cu cel din PR, dar asocierea sacroileitei este o trăsătură specifică. Forma simetrică a AP este mai puțin extensivă și mai puțin deformantă decât PR seropozitivă, iar la o parte din bolnavi se remarcă o oarecare asimetrie a determinărilor articulare.

5. Afectarea axială cu implicarea coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace este destul de frecventă la persoanele cu artrită periferică seronegativă și rar se manifestă prin simptome supărătoare. Sacroileita este prezentă la 20-40%

dintre bolnavii cu AP, de obicei la cei cu HLA-B27 pozitivi. Sindesmofitele se întâlnesc la aproximativ 40% din bolnavi. Sacroileita este frecvent unilaterală. Sindesmofitele se întâlnesc și la bolnavii fără sacroileită. Ele pot fi atipice, asimetrice, grosolane și nonmarginale. Este afectată cu prioritate coloana cervicală. Aspectul radiologic al spondilitei psoriazice este asemănător cu cel al spondilitei anchilozante.

Sunt descrise **două tipuri** de afectare axială în cadrul AP: 1) primul tip de spondilită se caracterizează prin afectarea predominantă a bărbaților, cu un debut întârziat al psoriazisului, cu irită, artrită periferică și afectare vertebrală, evoluând de la articulațiile sacroiliace spre coloana cervicală. În aceste cazuri este posibilă o coincidență între psoriazis și spondilita anchilozantă, acești bolnavi fiind HLA-B27 pozitivi; 2) al doilea tip afectează egal ambele sexe, cu prevalența sindesmofitelor atipice, a sacroileitei și a artritei periferice. Această afectare axială se asociază cu psoriazisul, iar pozitivitatea antigenului HLA-B27 se corelează cu prezența sacroileitei.

Au fost descrise și **manifestări articulare neobișnuite**, cum ar fi resorbția falangei distale și acroosteoliza, fără semne clinice și radiologice de artrită; afectarea segmentului cervical superior al coloanei vertebrale similară celei din PR, cu o eventuală subluxație subaxială. Este posibilă afectarea articulațiilor temporomandibulare cu modificări distructive, uneori cu osteoliză, pot fi afectate și articulațiile sternoclaviculare (artroosteită). Acest sindrom se caracterizează prin scleroză și periostită a articulațiilor toracice anterioare, asociindu-se cu afectarea bazinului, coloanei vertebrale lombare și articulațiilor periferice. La copii a fost descris sindromul unei osteomielite cronice multifocale recidivante (cu antigenul HLA-B27 negativ).

Așadar, artropatia psoriazică reprezintă, de obicei, o oligoartrită asimetrică cu afectarea predominantă a articulațiilor interfalangiene distale și uneori cu tumefierea difuză a degetelor de la mâini și picioare. În cazul unei poliartrite simetrice ea este asemănătoare cu cea reumatoidă, însă este seronegativă. Interesarea scheletului axial este exprimată printr-o sacroileită, mai rar printr-un tablou clinic îndentic cu cel al spondilitei anchilozante.

Afectarea extraarticulară este mai puțin frecventă comparativ cu PR. În aceste cazuri afectarea oculară ocupă primul loc: tipul inflamator este întâlnit la aproximativ 30% dintre bolnavii cu AP; la 20% – conjunctivita, la 7% – irita, la 2% – episclerita, la 3% – keratoconjunctivita uscată în cadrul unui sindrom Sjogren. Conjunctivita are de regulă o evoluție favorabilă. Irita se observă cu prioritate la bolnavii cu sacroileită anchilozantă și are de asemenea o evoluție favorabilă.

EXPLORĂRI DE LABORATOR ȘI INSTRUMENTALE

Examenul hematologic evidențiază un grad moderat de anemie, VSH accelerată.

Testele de inflamație sunt pozitive: proteina C-reactivă – crescută, nivelul complementului – scăzut.

Factorul reumatoid (testul latexului) este negativ la marea majoritate a bolnavilor; pozitivitatea lui, concomitent cu caracterul simetric al poliartritei, sugerează asocierea psoriazisului cu PR. Anticorpii antinucleari sunt, de regulă, absenți.

Dozarea imunoglobulinelor serice identifică o hiperimunoglobulinemie policlonală; unele studii au subliniat creșterea cu prioritate a imunoglobulinelor de tip IgA. **Complexele imune circulante**, în titre semnificative, au fost depistate la 60% din bolnavi. Statusul imun celular se caracterizează printr-o imunosupresie, pe contul celulelor T-supresoare.

Studierea antigenilor de histocompatibilitate relevă următoarele tipuri: HLA-CW₆, HLA-B₃₈, HLA-B₃₉, HLA-DR₇.

Examenul lichidului sinovial este util pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al AP. Lichidul sinovial este bogat în celule, predominant polinucleare, exprimând caracterul net inflamator al artritei. Complementul este crescut, spre deosebire de valoarea scăzută a acestuia în lichidul sinovial din PR.

Examenul radiologic, tomografic și ecocardiografic în forma periferică relevă o tendință osteolitică a falangelor extremităților distale și proximale, realizând un aspect de "toc de călămară" sau resorbție osoasă întinsă cu un aspect de degete "telescopate". La unii bolnavi se relevă periostita osifiantă.

După R. M. Bennet aspectele radiografice distinctive ale AP în forma ei periferică sunt următoarele:

- tendința la o distribuție oligoarticulară, asimetrică;
- absența (relativă) osteopeniei;
- afectarea articulațiilor interfalangiene distale;
- eroziunea extremităților distale ale falangei terminale (acroosteoliză);
- "așchiera" (whittling) falangelor, metacarpienelor și metatarsienelor;
- lărgirea (în "cupă") extremității proximale a falangelor;
- anchiloza osoasă;
- distrugerea unor articulații;
- predilecția pentru articulațiile interfalangiene distale și – într-o oarecare măsură – pentru cele proximale, cu relativă cruțare a articulațiilor metacarpofalangiene și metatarsofalangiene;
- osteoliza (arterita mutilantă), mai ales a metatarsienelor;
- absența relativă a osteoporozei (când se compară cu un grad similar de afectare articulară în PR).

În forma axială a AP examenul radiologic evidențiază la circa 20% din bolnavi o sacroileită, care poate evolua spre o adevărată spondilită psoriazică. La acești bolnavi se evidențiază unele particularități (mai puțin ale articulațiilor sacroiliace, mai mult ale celor vertebrale): prezența din primele stadii a sindesmofitelor cervicale; existența la nivelul coloanei dorsolombare a unor sindesmofite unilaterale, asimetrice; aspectul atipic grosolan al sindesmofitelor; existența așezărilor sindesmofite nonmarginale, ca și a osificărilor paravertebrale.

După R.M.Bennett, principalele aspecte radiologice ale formei axiale a AP sunt următoarele:

- osificarea paravertebrală;
- sindesmofitele atipice, prezente adesea fără sacroileită;
- fuziunea solidă a vertebrelor toracice;
- raritatea aspectului tipic de „trestie de bambus”, întâlnit în spondilita anchilozantă;
- tendința la diminuare a spațiului intervertebral și anchiloză la nivelul coloanei cervicale.

În sinteză, A.Calin subliniază aspectele radiologice caracteristice ale AP în ansamblul ei:

- afectarea articulațiilor interfalangiene distale, cu eroziuni și lățiri ale bazei falangei terminale;
- osteoliza falangiană terminală, în special a halucelui;
- artrita mutilantă, realizând aspectul de „toc în călimară”;
- oligoartrita;
- sacroileita, de obicei bilaterală;
- afectarea coloanei vertebrale, cu prezența sindesmofitelor, uneori atipice, câteodată în absența sacroileitei.

Tomografia axială computerizată permite diagnosticarea precoce a sacroileitei, când radiografia standard nu relevă modificări patologice sacroiliace.

Scintigrafia osteoarticulară ca și **tomografia computerizată** permite evidențierea precoce a afectărilor articulare sacroiliace, când examenul radiologic nu este concludent.

Diagnosticul pozitiv și diferențial al AP este relativ ușor la bolnavii cu psoriazis clasic. În aceste cazuri AP este diagnosticată prin prezența psoriazisului cutanat sau unghial și a unei artrite periferice seronegative și, îndeosebi, asociată cu afectarea scheletică axială. Tabloul caracteristic al artritei periferice este monoartrita sau oligoartrita, degete „în crenvurști”, mai rar poliartrită simetrică asemănătoare cu poliartrita reumatoidă, artrita distructivă a articulațiilor distale.

Când diagnosticul de AP este greu de confirmat, psoriazisul trebuie căutat în zonele “ascunse”: scalp, ombilic, perineu, regiunea inghinală etc.

Diagnosticul diferențial rezultă din tabloul clinic existent.

Leziunile cutanate de psoriazis trebuie diferențiate de dermatita seboreică.

Leziunile unghiale psoriazice pot semăna cu cele ale infecțiilor fungice, în care examenul direct și culturile permit identificarea miceliilor caracteristice.

Afectarea simetrică a articulațiilor mici ale mâinii, relativ frecventă în AP, poate sugera uneori o poliosteoartroză caracterizată prin prezența nodulilor Heberden, nodulilor Bouchard, artrozei carpometacarpene. Din punct de vedere radiologic, poliosteoartroza se caracterizează prin hipertrofie osoasă și îngustarea spațiului articular, pe când în AP spațiul articular al articulațiilor interfalangiene distale este lărgit.

Forma monoarticulară de AP, cu debut acut, trebuie diferențiată de gută și de artrita septică, unde examenul lichidului sinovial permite evidențierea cristalelor de urați sau a germenilor respectivi.

Forma monoarticulară de AP trebuie diferențiată cu artropatia posttraumatică. Persistența mai îndelungată a artropatiei posttraumatice și caracterul inflamator al lichidului sinovial reprezintă argumente în favoarea AP.

Forma simetrică de AP pune problema diferențierii cu poliartrita reumatoidă. Persistența seronegativității (pentru factorul reumatoid) și apariția unor modificări radiologice la nivelul articulațiilor sacroiliace și coloanei vertebrale pledează pentru diagnosticul de AP.

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC. AP este mai puțin agresivă comparativ cu poliartrita reumatoidă. Ea evoluează cu perioade relativ lungi de liniște (remisiuni) pe fundalul cărora intervin puseuri de acutizare. Forma monoarticulară de AP este mai puțin activă decât cea poliarticulară.

Observațiile clinice au demonstrat că numai 5% din bolnavi dezvoltă artrită deformantă, iar 97% din ei într-o perioadă de 10 ani au lipsit de la muncă mai puțin de un an.

Forma axială a AP are o evoluție lentă, în special în ce privește mobilitatea coloanei vertebrale, în ciuda accentuării în timp a modificărilor radiologice. Afecțarea segmentară și asimetrică a punților sindesmofitice ar putea constitui o explicație a menținerii în limite acceptabile a funcționalității coloanei vertebrale.

Complicațiile întâlnite la bolnavii cu AP pot fi legate de boală sau de tratamentul aplicat. Primele includ: dermatita exfoliativă, amiloidoza viscerală (relativ rară), insuficiența cardiacă (la bolnavii cu aortită și insuficiență aortică), blocul atrioventricular.

Complicațiile tratamentului pot fi: hemoragiile digestive superioare și perforațiile ulcerelor gastroduodenale (determinate de AINS și de hormonii glucocorticoizi), infecțiile severe (induse de corticoizi și imunosupresive).

Mortalitatea bolnavilor se explică rareori prin complicațiile bolii și ceva mai des prin cele ale tratamentului. În cazul majorității deceselor intervin afecțiuni coexistente, în special bolile cardiovasculare, fără legătură directă cu AP.

Prognosticul este în general favorabil. Un prognostic mai puțin favorabil este legat de formele agresive de AP, care însoțesc de regulă leziunile psoriazice severe cutanate sau unghiale.

Speranța duratei de viață a bolnavilor cu AP este ceva mai redusă decât cea a populației generale, datorită riscului complicațiilor amintite.

TRATAMENT. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt utile și eficiente la marea majoritate a bolnavilor cu AP. Antiinflamatoarele nesteroidiene reduc durerea și semnele de inflamație articulară, mecanismul principal de acțiune fiind reprezentat de inhibiția sintezei prostaglandinelor.

Indometacina, unul dintre cele mai eficiente preparate AINS, se administrează câte 25 mg, de 3-4 ori/zi. Administrarea orală poate fi înlocuită, parțial sau total, prin supozitoare de 50 mg (1-3 în 24 ore). Se poate ajunge la doza totală de 150 mg/zi. Unii autori au semnalat o accentuare a leziunilor cutanate după administrarea indometacinei și a altor AINS, ce se explică prin faptul că AINS,

inhibând ciclooxygenaza, diminuează mult sinteza de prostaglandine în articulațiile inflamate (ceea ce are un efect terapeutic util), însă lasă disponibilă o mai mare cantitate de acid arahidonic. Acesta, metabolizat de lipooxygenază, duce la sinteza unei cantități sporite de leucotriene, cu rol important în patogeneza leziunilor cutanate.

O alternativă este **diclofenacul (voltaren, clodifen)**, 50 mg \times 3 ori/zi, la care se poate adăuga pentru perioade limitate de timp un supozitor de 50 mg (administrat seara la culcare). Astfel se realizează doza zilnică de 150-200 mg, doză care determină un efect favorabil evident pe manifestările articulare și vertebrale ale AP.

Alte AINS, care pot fi folosite sunt: *lonazolac* (irriten) – 200 mg \times 2 ori/zi; *ibuprofen* (brufen, paduden) – 200 mg \times 3 ori/zi; *flurbiprofen* (froben, ansaid) 100 mg \times 3 ori/zi sau *piroxicam* (piroxicam, feldene) – în doza unică de 20 mg/zi; *fenoxicam* (tilcotil) – 20 mg/zi într-o singură priză. *Benomprofenul* inhibă concomitent ciclooxygenaza și lipooxygenaza și are un efect favorabil nu numai pe articulații, ci și pe leziunile cutanate.

Fenilbutazona este indicată în cazurile severe de AP. Doza este de 200 mg 3 \times ori/zi, tratament de atac, timp de 1-3 săptămâni, după care se trece la tratament de întreținere cu doze 100-200 mg/zi. Datorită agravării leziunilor cutanate, pe care o induce, și mai ales datorită efectelor secundare hematologice, utilizarea fenilbutazonei trebuie făcută sub control clinic și paraclinic atent (examen hematologic săptămânal). Întrucât AP este o boală cronică, tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene este de lungă durată.

Hormonii glucocorticoizi sunt utilizați cu atenție, deoarece la întreruperea corticoterapiei se pot observa exacerbări ale manifestărilor cutanate. Corticoterapia asociată cu AINS este indicată bolnavilor cu forme active, ce nu răspund la administrarea de AINS. Corticoterapia singulară poate fi recomandată bolnavilor cu intoleranță la AINS. Se preferă doze moderate de prednison (10-20 mg/zi). Întreruperea corticoterapiei nu trebuie făcută brusc, deoarece aceasta duce la exacerbarea atât a manifestărilor articulare, cât și a celor cutanate. Micșorarea dozei zilnice de prednison trebuie făcută treptat, lent (câte 1 mg la 1-3 săptămâni sau chiar luni).

Corticoterapia locală se recomandă bolnavilor care răspund la tratamentul cu AINS sau cu doze mici de prednison, dar la care AP persistă, și celor cu mono-oligoartrite. Acestor pacienți li se indică intraarticular preparate cortizonice cu efect de lungă durată (diprospan sau kenalog). Intervalul dintre administrările intraarticulare trebuie să fie cât mai mare. Într-o singură articulație nu se face mai mult de 3-4 infiltrații pe an cu produse cortizonice retard. Preparatele cortizonice pot fi indicate local și în formă de unguent, care pot fi active atât asupra manifestărilor articulare, cât și a celor cutanate.

Tratamentul de fond folosit în poliartrita reumatoidă este utilizat și în AP.

- Antimalaricele de sinteză (hidroxiclorochina) dau rezultate bune la majoritatea bolnavilor cu AP, însă după administrarea clorokinei s-a

observat apariția dermatitei exfoliative, ce impune folosirea altor remedii terapeutice.

- Sulfasalazina dă rezultate favorabile, dar și reacții adverse numeroase. Ea se administrează inițial în doze de 500 mg/zi, apoi se mărește doza săptămânal cu 500 mg, ajungându-se la 3-4 g/zi, cu care se continuă timp îndelungat. Efectul terapeutic apare peste 4-6 săptămâni de tratament.
- Razele ultraviolete utilizate ca tratament al manifestărilor cutanate au unele efecte favorabile și pe manifestările articulare.
- Colchicina (1-1,5 mg/zi) a permis obținerea unor rezultate pozitive, deși produce reacții adverse neplăcute (tulburări gastrointestinale).

Imunosupresivele includ un grup aparte de preparate folosite în tratamentul de fond al AP.

- **Metotrexatul** este efectiv atât în tratamentul manifestărilor cutanate, cât și al celor articulare. Se administrează per os câte 2,5 mg la 12 ore interval, 3 doze pe săptămână. Dacă efectul terapeutic este insuficient, doza poate fi mărită la 10-25 mg/săptămână. Metotrexatul este indicat în formele severe de AP și de gravitate medie, care nu răspund la tratamentul cu AINS, fiind preferat corticoterapiei.
- **Azatioprina și ciclofosfamida** sunt preparatele de alternativă ale metotrexatului în cazul AP active, care nu răspunde tratamentului cu acest imunosupresiv, sau când pacienții nu îl tolerează. Azatioprina (Imuran) și ciclofosfamida (Endosan) se administrează în doză zilnică de 2 mg/kg corp (2-3 comprimate pe zi).
- **Ciclosporina** s-a dovedit a fi eficientă atât în tratamentul psoriazisului ca atare, precum și al AP, folosindu-se doze zilnice relativ mici (3-5 mg/kg corp).

Tratamentul biologic al AP este asemănător cu artrita reumatoidă (vezi p. 579).

Alte tratamente încercate au mai fost: 1,25-dihidroxitamina D₃, brom-criptina, iradierea limfoidă totală, plasmafereza, peptida T, kinctoterapia.

Afectarea coloanei vertebrale necesită exerciții specifice: respirații ample, mobilizarea în extensie a coloanei dorsale (pentru a evita chifoza dorsală), mișcări în toate planurile. Ca și în spondilita anchilozantă, bolnavii cu spondilită psoriazică trebuie să doarmă pe paturi plane și dure, fără a folosi perna sub cap.

Dintre sporturi se recomandă înotul.

Tratamentul ortopedicochirurgical poate fi realizat în stadiul incipient al bolii (sinovectomia) sau în stadiile tardive (intervenții de corecție și protezare articulară).

Bibliografie

1. Espinoza LR, Vasey FB, Gaylord SW, et al., *Histocompatibility typing in the seronegative spondyloarthropathies: a survey. Semin Arthritis Rheum.* 2006;11:375-81.
2. Elkayam O., Ophir J., Yaron M., Caspi D., *Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution.* Clin Rheumatol, 2006, 19:301-305.
3. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O., *A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis 'DIP or not DIP revisited'.* Rheumatology, 2007, 42:1469-1476.
4. Katz W. *Psoriatic arthritis.* "Diagnostic and management of rheumatic diseases", 2nd Ed.- Katz (Ed) -Lippincott, 1990, p. 433.
5. Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS., *Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis.* Mayo Clin Proc 2007;53:511-18.
6. Rich P, Scher RK, *Nail severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis.* J Am Acad Dermatol. 2003, 49:206-212
7. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Attenuo M, Oriente P, *Is the involvement of the distal interphalangeal joint in psoriatic patients related to nail psoriasis?* Clin Rheumatol.2004,23:27- 30.
8. Șujeanu Șt., Oancea P., Udrea G., *Spondilartritele seronegative*, Med. Internă, sub redacția L.Gherasim, ediția II, București, 2000.
9. Williamson L., Dalbeth N., Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R., *Wordsworth BP Extended report: nail disease in psoriatic arthritis-clinically important, potentially treatable and often overlooked.* Rheumatology 2004, 43:790-794
10. Бадюкин В.В., Котельникова Г.П., *Поражение сердца у больных псориа- тическим артритом.* Терапевтический архив, 2004, т. 76, №-5, с. 56-61.
11. Беляева И.Б., *Псориатическая артропатия.* Клиническая ревматоло- гия. Санкт-Петербург, 2001, с. 169-190.

GUTA. ARTRITA GUTOASĂ

Guta se caracterizează prin dereglarea metabolismului purinic și depozitarea cristalelor de urat monosodic monohidrat în țesuturi, cu predilecție în cele articulare, periarticulare și rinichi, iar clinic se manifestă prin noduli gutoși (tofusuri), artrite, afectări renale (nefrolitiază, nefropatie uratică) și hiperuricemie.

Artrita gutoasă evoluează cu precipitarea cristalelor de acid uric în lichidul sinovial și țesuturile articulare și periarticulare cu dezvoltarea ulterioară a sinovitelor.

Guta se întâlnește mai frecvent la bărbați (95%), la vârsta după 40 de ani. În Europa și SUA suferă de gută aproximativ 2% din populație, în America incidența constituind 13,6 la 1000 bărbați și 6,4 la 1000 femei.

ETIOPATOGENIE. Factorul ce reprezintă markerul biologic al gutei este hiperuricemia – trăsătura biochimică principală a gutei și artritei gutoase, fiind definită de o concentrație plasmatică de urat de peste 420 $\mu\text{mol/l}$ (7,0 mg/dl). Atât hiperuricemia, cât și gută pot fi primare sau secundare (apar în urma altor boli sau administrării unor medicamente).

Sursă de producere a acidului uric sunt bazele purinice. Rezervele de acid uric în organism constituie aproximativ 1000 mg (în condițiile de restabilire de 650 mg/24ore).

Acidul uric se produce în urma oxidării bazelor purinice fosforibozilpirofosfatului (FRPF) și glutaminei. Mai întâi se formează predecesorul nucleozidelor purinice – *acidul inozinic*. Metabolismul acidului inozinic decurge printr-o reacție de scindare consecutivă în hipoxantină, xantină și acid uric. Această reacție este catalizată de xantinoxidază.

Nu există vreo dovadă că soluțiile de acid uric ar fi toxice. Reacția organismului este generată de cristalele de acid uric, apariția cărora este influențată de pH-ul sangvin și temperatura corpului. La temperaturi mai joase de 37°C solubilitatea uraților scade. De exemplu, la pH-ul de 7,4 și temperatura de 37°C solubilitatea uratului în plasmă este de 6,4-6,8 mg/dl; la temperaturi mai joase (32°C la nivelul genunchiului și 29°C la nivelul gleznei) limita de solubilitate este de 4,5 mg/dl. Din acest motiv, cristalele de urat se depun mai frecvent în țesuturile articulare, în special cele periferice. Ca atare, la temperatura de 37°C concentrația limită de solubilitate în plasmă a acidului uric este de 7 mg/dl în condițiile că 0,4 mg/dl sunt cuplate cu proteinele plasmatică ($\alpha 1$ și $\alpha 2$ -globuline). De obicei, pacienții cu gută prezintă valori serice ale acidului uric peste 7 mg/dl.

Hiperuricemia este condiționată de:

1. **creșterea producției de acid uric** (defecte enzimatice congenitale, boli cu hiperproducție de purine, unele medicamente);
2. **reducerea eliminării acidului uric** (insuficiența renală cronică, obezitatea, diabetul zaharat, hiperparatireoidismul sau hipotireoidismul, deshidratarea, acidoza, diureticele, citostaticele, etanolul, etambutolul).

La persoanele care excretă 600 mg și mai mult de urat în 24 ore are loc o accelerare a biosintezei de purine cu o hiperproducție de acid uric în urma unui deficit enzimatic specific sau a unor boli proliferative (vezi mai jos).

La unii bolnavi cu gută se constată un deficit de hipoxantinguanin-fosforiboziltransferază, care condiționează reducerea consumului și acumularea de FRPF (5-fosforibozie-1-pirofosfat), o enzimă care accelerează biosinteza de purine și respectiv a acidului uric. Această patologie este transmisă "X-lincat", femeile fiind purtătoare de gene, iar bărbații afectați.

Fosforibozilpirofosfatsintetaza este o altă enzimă care prin mutație (X-lincat) induce creșterea concentrației serice de FRPF și, drept rezultat, a sintezei purinice și a hiperuricemiei.

Există hiperuricemii secundare, produse pe diverse căi și de diverse cauze. Unele din ele, cum ar fi glicogenoza tip-1 von Gierke (deficit de glucozo-6-fosfatază), sunt caracterizate prin concentrații crescute de FRPF, care, după cum s-a relatat mai sus, este responsabilă de hiperproducția acidului uric.

Hiperuricemiile secundare pot evolua în urma unui turnover celular accelerat al acizilor nucleici, ce conduce la hiperuricemie. Astfel de situații se întâlnesc în bolile mielo- și limfoproliferative, mielomul multiplu, anemia megaloblastică, anemiile hemolitice, hemoglobinopatii, policitemii, talasemie, unele neoplasme.

Reducerea eliminării acidului uric are o importanță deosebită. Ea poate apărea din cauza reducerii filtrării glomerulare, secreției tubulare sau creșterii reabsorbției acidului uric. Hiperuricemia secundară se poate depista la unii pacienți cu boli renale din cauza reducerii filtrării glomerulare de urat, iar în polichistoza renală sau nefropatia saturnină – din cauza reducerii secreției de acid uric. Hiperuricemia secundară se întâlnește și după tratamentul cu diuretice de ansă prin creșterea reabsorbției tubulare.

Fenomenul de hiperuricemie devine posibil după administrarea unor medicamente (aspirină, etambutol, etanol, pirazinamidă), însă mecanismele nu sunt elucidate definitiv, posibil pe căi renale.

Uneori deplețiunea volumică, care se întâlnește în insuficiența corticosuprarenală și după tratamentul cu diuretice de ansă, poate conduce la hiperuricemie prin reducerea excreției renale a acidului uric.

MORFOPATOLOGIE. Modificările morfologice rezultă din depozitarea cristalelor de urați în structurile articulare, subcutane, rinichi. În articulații, aceste cristale se depozitează la nivelul cartilajelor, epifizelor, structurilor periarticulare. Cristalele de urat produc o reacție de corp străin, cu necroză locală și proliferarea țesutului fibros.

Leziunea patognomică a gutei sunt tofii gutoși care reprezintă un depozit de cristale de acid uric, cu o reacție inflamatorie perifocală cu celule mononucleare, celule epitelioide și gigante. Examenul microscopic la lumină polarizantă evidențiază cristale strălucitor anizotropice, aranjate radier.

Tofii gutoși se localizează în structurile cartilajelor, sinoviei, tecelor tendinoase, epifizelor osoase, stratul subcutan și rinichi.

Morfologic, în articulații se remarcă degenerescența cartilajului și proliferarea sinovială, proliferarea osului marginal, distracția osului subcondral, anchiloza osoasă și fibroasă.

Leziunile osoase, inclusiv ale corpurilor vertebrale, reprezintă depozite medulare de urat, care afectează medulara și discurile intervertebrale.

Rinichiul gutos se caracterizează prin depuneri de cristale de urat la nivelul medularii și piramidelor, cu reacție perifocală inflamatorie gigantocelulară, fibroză, scleroză glomerulară și atrofie tubulară, finalizându-se cu o nefroscleroză arteriolară.

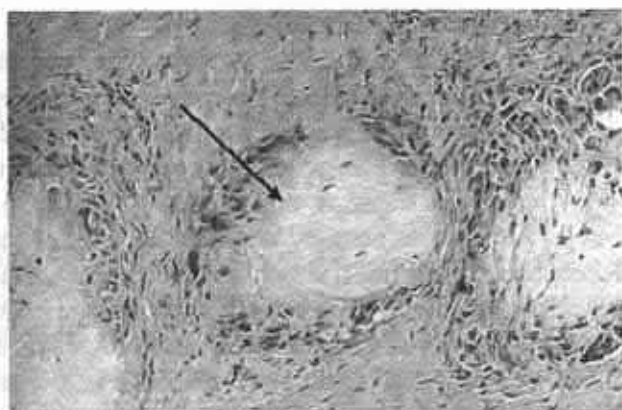


Fig. 1. Morfologia tofusului gutos

Tabelul 1

CLASIFICAREA HIPERURICEMIEI ȘI GUTEI

Tip	Mecanism transmitere
I. Producție excesivă de acid uric (10%) A. Primar 1. DEFECTE ENZIMATICE SPECIFICE: a. exces enzimatic de fosforiboilpirofosfatsintetază (FRPFS) b. deficiență enzimatică parțială de hipoxantinguanin-fosforiboziltransferază (HGPR)	Cromozom X Cromozom X poligenic
2. DEFECTE MOLECULARE NEPRECIZATE B. Secundar 1. ASOCIATĂ CU BIOSINTEZA "DE NOVO" CRESCUTĂ a. deficiență completă de hipoxantinguanin-fosforiboziltransferază (HGPR) – sindromul Lesch-Nyhan. b. deficiență/absență de glucozo-6-fosfatază – boală de stocaj a glicogenului tip I (Von Gierke)	
	Cromozom x
	Autozomal recesiv

1	2
<p>2. ASOCIATĂ CU TURNOVER CRESCUT AL ACIZILOR NUCLEICI Eliminare deficitară de acid uric (90%) A. Primar B. Secundar</p> <p>1. SCĂDEREA FILTRĂRII GLOMERULARE</p> <p>2. CREȘTEREA REABSORBȚIEI TUBULARE ȘI/SAU SCĂDEREA SECREȚIEI TUBULARE (medicamente, produși metabolici endogeni)</p>	Poligenic

TABLOU CLINIC. Tabloul clinic se caracterizează prin următoarele stadii evolutive: hiperuricemia asimptomatică, atacul acut de gută, gută intercritică și gută cronică tofacee.

Hiperuricemia asimptomatică nu reprezintă obligatoriu o boală. Ea este o stare premorbidă a unui individ la care nivelul seric de urat este crescut, dar nu se relevă tofi, artropatie gutoasă sau litiază renală. El practic este sănătos. Faza de hiperuricemie asimptomatică poate dura 20-30 de ani.

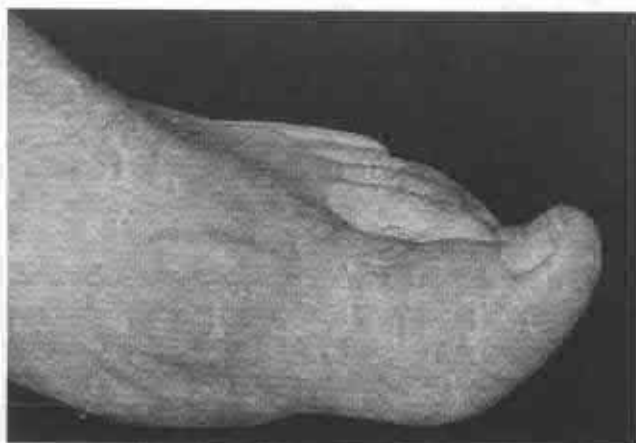


Fig. 2. Artrita I-lui deget metatarsian

Hiperuricemia este definită ca o stare când concentrația de urat în plasmă este mai mare de 420 $\mu\text{mol/l}$, fapt ce determină riscul de a dezvolta gută.

Atacul acut de gută debutează exploziv, fiind reprezentat de un atac acut de artrită monoarticulară (fig. 2) extrem de dureroasă, cu puține semne generale și o durată variabilă (ore sau zile), care descrește timp de 7-10 zile.

Sydenham (1683), care însuși suferea de gută, descrie în felul următor atacul acut de gută: "pacientul se culcă sănătos și doarme liniștit până la ora două de noapte, când este trezit de o durere ce interesează cel mai adesea halucele, mai rar călcâiul, glezna. Această durere este asemănătoare cu cea a unei entorse sau ca și cum ai stropi regiunea cu apă rece. Ulterior apare o senzație de frig, frison și o mică ascensiune febrilă. Durerea, care la început era moderată, crește treptat, din oră în oră, atingând maximum la sfârșitul nopții. Sensibilitatea zonei afectate crește atât de mult, încât bolnavul nu suportă nici atingerea lenjeriei de noapte sau pașii unei persoane care trece prin cameră".

Afectarea monoarticulară se întâlnește la debut în 85-90% din cazuri și, de obicei, este localizată la articulația metatarsofalangiană a halucelui (în 50% cazuri). Pot fi afectate inițial și alte articulații, de obicei, localizate mai distal (gleznela, călcâiul, genunchii, radiocubitocarpine, degetele, coatele; cu mult mai rar umerii, coxofemorale, sacroileace, coloana vertebrală). Afectarea poliarticulară la debut nu este caracteristică și se întâlnește rar (3-10%). Debutul poliarticular este mai caracteristic pentru femei.

Articulația afectată prezintă semne de inflamație acută: edem tisular, eritem, temperatură crescută locală, sensibilitate exagerată. Afectarea clasică în criza de gută este reprezentată de artrita gutoasă a degetului mare al piciorului.

Criza unui atac acut de gută de gravitate medie poate ceda în câteva ore sau 1-2 zile, cele severe - timp de câteva zile sau săptămâni, dacă nu sunt tratate. După criză, inflamația acută a articulației dispare, rămâne numai o descumamare tegumentară.

După curmarea episodului acut de gută pacientul trece într-o fază asimptomatică (perioada intercritică).

Atacurile de gută se pot repeta, devenind tot mai frecvente, instalându-se o artropatie gutoasă cronică.

Factorii declanșatori ai gutei pot fi: munca fizică intensă, abuzurile de alcool și alimente (în special de carne, boboase, tomate etc.); traumatismele (inclusiv articulare), intervențiile chirurgicale, bolile infecțioase și de rinichi, unele medicamente (allopurinolul, diureticele), scăderea bruscă în greutate, foamea, stresul.

Apa se elimină din spațiul articular mai ușor decât uratul, fapt ce condiționează suprasaturarea lichidului sinovial cu urați, formarea cristalelor și atacul de artrită gutoasă.

Guta intercritică se caracterizează printr-un interval complet asimptomatic, care se instalează după un atac acut de artrită gutoasă. Totuși, gută are o evoluție recurentă, atacurile repetându-se la un interval de 6 luni sau 2 ani după primul atac.

Cu timpul, în special la persoanele netratate, atacurile de gută devin mai frecvente, mai severe, de o durată mai mare, cu implicarea în proces a unui număr tot mai mare de articulații și structuri periarticulare (burse, tendoane). Chiar dacă semnele de artrită dispar, ulterior pot apărea leziuni osoase erozive.

Guta cronică tofacee reprezintă manifestarea tardivă a bolii, de obicei, netratată cu hiperuricemie, crize frecvente, afectări poliarticulare, inclusiv ale extremităților superioare. Artrita are o evoluție cronică, semnele articulare nu dispar complet. În gută tofacee producerea uratului predomină asupra proceselor de metabolizare. În consecință, apare hiperuricemia cronică cu depozitarea cristalelor de urat în țesuturi (cartilaj, sinovie, tendoane, țesutul cutanat).

Localizarea tipică a tofilor este pe pavilionul urechii și articulațiile mâinilor (fig. 3), cotului, genunchilor, tendonul lui Achile. Tofii, de obicei, sunt nedureroși,

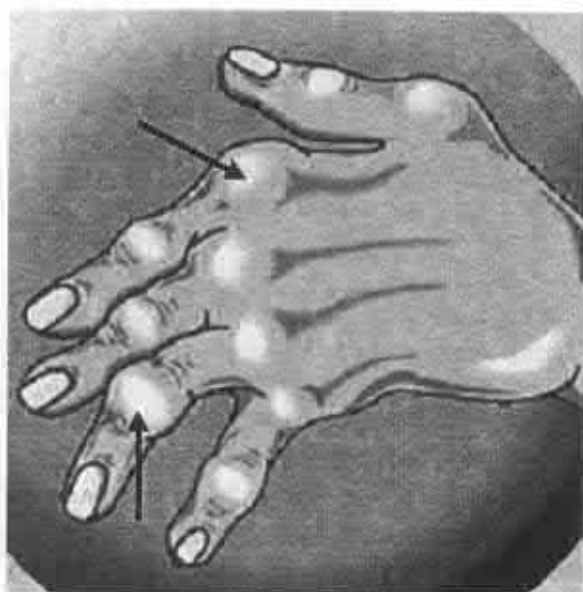


Fig. 3. Artrita gutoasă cu tofi

dar produc o redoare la nivelul articulațiilor afectate. Tofii subcutani, uneori, au dimensiuni destul de mari, ce deformează articulația și generează o redoare dureroasă și chiar invaliditate. Pielea ce acoperă tofii devine lucioasă, se subțiază și se ulcerează, eliminând un material alb, cretos, alcătuit din cristale de urat.

Depozite de urat se pot întâlni și în alte țesuturi și organe: miocard, valvele mitrale, sistemul cardiac de conducere, aortă, ochi, limbă, epiglotă, corpii cavernoși ai penisului etc.

Au fost descrise cazuri de asociere a artritei gutoase cu ar-

trita reumatoidă sau spondiloartrita anchilozantă idiopatică.

Există mai multe forme clinice de gută:

- Forma monoarticulară, caracterizată prin afectare tipică metatarsofalangiană a primului deget al piciorului sau a altei articulații;
- Forma poliarticulară, caracterizată prin afectare poliarticulară chiar de la debut (se întâlnește mai rar);
- Forma discretă (evoluează cu semne clinice inflamatorii ne semnificative);
- Forma pseudoflegmonoasă cu manifestări articulare severe, simulând o inflamație supurativă;
- Forma pseudoreumatoidă caracterizată prin afectare poliarticulară cu prezența factorului reumatoid;
- Forma abarticulată cu predominarea semnelor clinice extraarticulare.

Visceropatiile gutoase. Dintre visceropatiile gutoase, cel mai frecvent se întâlnește nefropatia gutoasă (30-75% cazuri). Riscul nefropatiei gutoase este direct proporțional cu gradul și durata hiperuricemiei. Nu rareori, nefropatia gutoasă precedă sindromul articular. Afectarea renală în gută poartă denumirea de "rinichi gutos". Această noțiune include o gamă de semne: existența tofusurilor în parenchimul renal și a calculilor gutoși, nefrita interstițială, glomeruloscleroza și arterioscleroza cu producerea nefrosclerozei. Prognosticul gutei, în mare măsură, depinde de severitatea nefropatiei.

Excreția masivă de acid uric afectează mai întâi aparatul tubulointerstițial și mai apoi glomerulii.

Morfologic, rinichiul gutos se caracterizează prin depunerea cristalelor de acid uric în interstițiul medularei și piramidelor și o reacție gigantocelulară în jurul lor. Sărurile de urat se depun în tubii colectori ce duc la dilatație, atrofie, necroză și fibroză; au loc modificări capilare glomerulare (hialinizarea glomerulilor) și a vaselor de calibru mai mare (hipertrofia intimei).

Semnul cel mai frecvent al nefropatiei gutoase este proteinuria neînsemnată (20-40% dintre cazuri) și inconstantă, scăderea filtrației glomerulare și capacității de concentrație a urinei.

Pe acest fundal se dezvoltă pielonefrita secundară. Toate aceste modificări se finalizează printr-o nefroscleroză, care treptat conduce la o insuficiență renală cronică cu deces (fiecare al 5-lea pacient cu gută).

Clinic, deosebim **nefropatia prin urat și nefropatia prin acid uric**. În primul caz, leziunile renale apar în urma depunerii sărurilor de urat în tubii colectori cu necroză tubulară și fibroză, manifestându-se inițial prin reducerea capacității de concentrație a urinei. Nefropatia prin acid uric rezultă din precipitarea masivă a cristalelor de acid uric în tubii colectori și uretere în urma sporirii eliminării urinare a acidului uric cu blocarea mecanică secundară a acestora. Această variantă de hiperuricemie se întâlnește la pacienții cu leucemie, limfoame agresive și reprezintă o creștere a turnoverului celular și a producției de acid uric.

Litiază renoureterală urică se întâlnește la 5-10% din numărul total de pacienți cu litiază urică.

În majoritatea cazurilor (80%), la pacienții gutoși, calculii sunt alcătuiți din acid uric. Aproape în 1/2 cazuri litiază renală precedă manifestările artritei gutoase.

Rinichiul gutos reprezintă cea mai frecventă visceropatie gutoasă, dar poate fi afectat și ficatul (hepatopatia gutoasă), foarte rar se întâlnesc manifestări alergice (eczemă sau sindrom bronhospastic), irita, iridociclita, conjunctivita, flebite, migrene.

Depuneri de urat se pot întâlni în măduva spinării, valvulele cardiace, ficat, articulațiile intervertebrale.

EXPLORĂRI PARACLINICE. În timpul crizei acute de artrită gutoasă poate apărea o leucocitoză moderată, crește VSH (uneori până la 60 mm/h), cresc α_2 și γ -globulinele, proteina C-reactivă și seromucoïdului în ser. S-a observat, de asemenea, activarea enzimelor lizozomale (fosfataza acidă, hialuronidaza acidă, dezoxiribonucleaza, proteinaza). Însă, aceste modificări biologice nu sunt strict specifice.

Esențială este aprecierea nivelului sangvin și în urină al acidului uric, examenul lichidului sinovial, examenul radiologic al articulațiilor.

Nivelul normal de acid uric în ser este în medie de 0,42 mmol/l pentru bărbați și de 0,36 mmol/l pentru femei. În timpul crizei de gută valorile acidului uric în ser pot crește până la 0,9-1,0 mmol/l. În urină, valorile acidului uric constituie 300-600 mg (1,8-36 mmol/l) în 24/ore. În urină se evidențiază, de asemenea, cristale de acid uric și albumine în cantități mici.

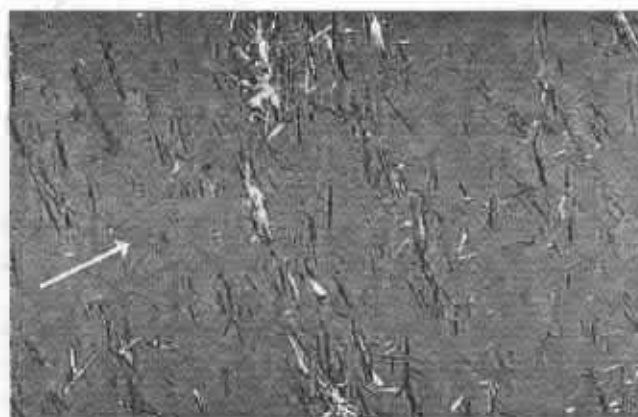


Fig. 4. Cristale de urat de sodiu

Lichidul sinovial, dobândit prin puncție articulară, este gălbui sau ușor lăptos, turbure, conține cheaguri de mucină, vâscozitatea lichidului este scăzută. Numărul de leucocite este mai mare de 50000/ml cu predominarea polimorfonuclearelor (60-70%). Se relevă cristale de urat de sodiu în formă de ace, localizate în interiorul leucocitelor sau liber în lichidul sinovial (fig. 4).

Examenul radiologic la debutul bolii nu relevă devieri de la normă ale structurilor osteoarticulare. Ele se evidențiază mai târziu, dar, de regulă, până la apariția tofilor gutoși subcutani. Semnele caracteristice radiologice reprezintă eroziuni osoase intraarticulare, mai frecvent tarsometatarsiene sau extraarticulare, afectând cortexul oaselor. Se poate releva scleroza subcondrală și osteofitoza marginală ca o reacție osoasă proliferativă. Spațiile articulare, de obicei, sunt păstrate până în stadiile tardive ale bolii. Osteoporoza poate apărea, dar mai rar, și nu este un semn caracteristic pentru gută.

Examinarea conținutului tofilor subcutani relevă cristale de acid uric și este un semn specific gutei, analogic cu identificarea acestor cristale în lichidul sinovial. Examinarea conținutului tofilor se face la microscopul optic sau cu lumină polarizantă.

DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Diagnosticul de gută se confirmă după următoarele criterii ARA (1975):

1. Inflamație articulară care atinge apogeul în maximum o zi.
2. Un alt acces de același fel.
3. Acces monoarticular.
4. Roșeața articulației afectate.
5. Tumefacție asimetrică a unei articulații.
6. Durere sau tumefacție a articulației metatarsofalangiene a halucelui.
7. Afectarea unilaterală a tarsului.
8. Afectarea unilaterală a articulației metatarsofalangiene a halucelui.
9. Tof gutos (probabil sau demonstrat).
10. Hiperuricemie.
11. Imagini geodice subcorticale.
12. Prezența cristalelor de acid uric.
13. Negativitatea culturilor bacteriene din lichidul sinovial.
14. Vindecarea completă a unui acces.
15. Cel puțin două accese observate de medic.

Prezența cristalelor de acid uric în lichidul sinovial sau existența unui tof demonstrat precizează diagnosticul. În absența acestor două criterii, diagnosticul de gută este confirmat dacă sunt întrunite cel puțin 6 din 15 criterii.

Atacul acut de gută și guta cronică tofacee pot fi confundate cu alte boli reumatice și necesită a fi diferențiate cu febra reumatismală acută, artrita reumatoidă, artritele reactive, artritele posttraumatice, osteoartrita.

Debutul acut caracteristic al artritei gutoase, cu tumefacții asimetrice, afectarea articulațiilor primului deget al piciorului, hiperuricemia, evidențierea cristalelor de acid uric în lichidul sinovial și în conținutul tofilor subcutani, precum și modificările osteoarticulare cu eroziuni articulare și existența semnelor de nefropatie sau urolitiază precizează diagnosticul de gută și artrită gutoasă.

TRATAMENT. Articulația afectată de gută se pune în repaus.

Reducerea rapidă a inflamației articulare se obține prin administrarea colchicinei sau a preparatelor AINS.

Colchicina are proprietăți de a se lega cu tubulina, o substanță proteică a microtubulilor și astfel, inhibă agregarea acestora în microtubuli, oprind mitoză celulelor în metafază și blocând funcția proinflamatorie a leucocitelor (mobilitatea, capacitatea de aderare, chemotactismul, eliberarea factorilor chemotactici, a fermenților lizozomali și a leucotrienelor). Colchicina stabilizează membranele celulare și lizozomale. Eficacitatea maximă a colchicinei se observă în primele 24 ore. Preparatul se administrează câte 1 mg, fiecare 2 ore până la curmarea atacului acut de gută (doza maximală – 4-5 mg/24ore). Colchicina acționează toxic asupra ficatului, rinichilor, sistemului nervos central, măduvei osoase, se observă diverse dereglări dispeptice. Din acest motiv se recurge la tratamentul cu preparate AINS. Mai eficace s-a dovedit a fi fenilbutazona și indometacina, care sunt la fel de eficiente în stoparea atacului de gută, ca și colchicina. Fenilbutazona se prescrie câte 600 mg în primele 24 de ore, apoi câte 100 mg de 3-4 ori/zi.

Indometacina se recomandă câte 50 mg de 4 ori/zi, apoi câte 100 mg/zi.

Din cauza reacțiilor adverse în ultimul timp se folosesc cu același efect alte AINS (**voltaren** – 200 mg prima zi, apoi – 100-150 mg/zi; **clodifen** – 75 mg (3 ml) 1-2 ori pe zi, **naproxen** – 750 mg inițial, apoi 250 mg de 3 ori/zi). Se folosesc pe larg inhibitorii COX-2 (**movalis**, **nimesil** etc.).

Corticosteroizii (**diprosan**, **kenalog**) se indică intraarticular în cazurile când este afectată o singură articulație și se recomandă într-o singură administrare în cazul atacului acut de gută.

TRATAMENTUL ÎN PERIOADA DINTRE ATACURILE ACUTE DE GUTĂ. Acest tratament prevede reducerea numărului atacurilor acute de gută prin administrarea unei terapii hipouricemice, menite să reducă concentrația serică de acid uric și solubilizarea depozitelor de urat.

Aceasta se obține prin administrarea preparatelor uricozurice care măresc eliminarea urinară a uraților sau a celor care scad sinteza acidului uric (allopurinolul), sau combinând preparatele din ambele grupe.

Din preparatele uricozurice se recomandă: anturan, ketazol, probenicid, benzpromaron.

Anturanul se prescrie inițial câte 50 mg – de 2 ori/zi (3-4 zile), apoi 100 mg – de 2 ori/zi, măbind-o treptat până la 400 mg/zi în 3-4 prize.

Probenecidul se prescrie de la 0,5-1 g până la 3 g/zi, administrate în 2-4 prize.

Preparatele care reduc sinteza acidului uric (allopurinol, uricază) sunt mai eficiente, comparativ cu uricozuricele. Allopurinolul se prescrie câte 200-300 mg/zi într-o priză unică. Efectul maxim poate apărea la a 4-14-a zi de tratament.

Tratamentul hiperuricemiei este pe întreaga viață, scopul fiind menținerea uricemiei la nivel de 6 mg/dl. În caz de nefropatie gutoasă și insuficiență renală se recomandă enterosorbția cu polifepan sau enterodez. Aceste preparate leagă impuritățile azotice și fosforul neorganic, eliminându-le prin intestin.

S-au dovedit a fi eficiente plasmafereza, hemosorbția.

Se recomandă ingestia unor cantități mari de lichide (cu o diureză până la 2 l/24 ore), folosind ape alcaline (alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu).

Bibliografie

1. Boloșiu H.D., *Teme alese de Reumatologie*. Cluj-Napoca, România, 2003.
2. Cepoi V., *Artritele infecțioase și metabolice*, Chișinău, 2003
3. Deseatnicova E., *Particularitățile clinicoevolutive, indicii de antioxidare și peroxidare a lipidelor la pacienții cu gută*. Teza de doctorat. Chișinău, 2007.
4. Groppa L. și al., *Tratamentul gutei. Indicații metodice*. Chișinău, 2006, 40 p.
5. Schumacher H. Ralph, MD., *Pathophysiology of Hyperuricemia: The Role of Uric Acid in Gout*, www.medscape.com., 2005.
6. Баскова В.Г., Насонова В.А. и др., *Эффективность и безопасность применения нимесулида у больных подагрич. артритом*. Клини.мед., 2004, №12, 49-54.
7. Насонова В.А., Насонов Е.Л., *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний*. М., 2003, с.153-161.
8. Федорова Н.Е., Григорьева В.Д., *Подагра: Современные представления. Лечение на разных этапах развития*. ж. Клиническая медицина, 2002, №-2, с. 9-13.

PERIARTERITA NODOASĂ (PAN)

Conferința Chapel Hill Consensus (CHCC) din 1984, consacrată nomenclaturii vasculitelor sistemice, a definit PAN ca inflamație necrotizantă a arterelor de calibru mediu și mic, fără implicarea celor mai mici vase sangvine (arteriole, venule, capilare) și nu este asociată cu glomerulonefrita.

Caracteristica clinico-morfologică desfășurată a acestei boli a fost descrisă prima dată de A. Kussmaul și R. Maier în 1866. Procesul patologic al PAN interesează diverse organe, dar cel mai frecvent include pielea, articulațiile, nervii periferici, intestinul și rinichii.

Expresivitatea tabloului clinic variază de la moderat la sever, până la afectarea letală a organelor interne. Semnele clinice asemănătoare PAN se pot întâlni în diverse afecțiuni reumatice, infecții și tumori (*tab. 1*).

Tabelul 1

AFECȚIUNILE ÎN CARE APARE SINDROMUL ASEMĂNĂTOR PERIARTERITEI NODOASE

Infecții	Afecțiuni reumatice	Altele
1. Hepatita virală B 2. Hepatita virală C 3. Infecția streptococică 4. HIV infecția	1. LES 2. AR 3. Sindromul Sjögren 4. Dermatomiozita 5. Crioglobulinemia esențială 6. Policondrita recidivantă 7. Arterita gigantocelulară 8. Boala Kawasaki	1. Leucemia cu celule viloașe 2. Afecțiuni inflamatorii ale intestinului 3. Narcomania amfetaminică 4. Hiposensibilizarea 5. Arterita mezenterială după intervenții chirurgicale pe vase 6. Boala Whipple

Periarterita nodoasă este o boală relativ rară, care afectează în proporții egale atât femeile cât și bărbații. După datele diverșilor autori, anual se înregistrează 0,2-1 caz nou la 1000000 locuitori.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE. Mecanismul de producere al bolii nu este cunoscut. Debutul acestei patologii deseori este precedat de insolație, vaccinare, nașteri, administrarea unor preparate medicamentoase.

Comparativ cu alte forme ale vasculitelor sistemice, PAN nu are caracter sezonier.

Se presupune că factorul declanșator al bolii deseori este virusul hepatitei virale B. În diverse grupuri etnice frecvența depistării persoanelor infectate cu virusul hepatitei virale B variază de la 6% la 75%. Însă la purtătorii cronici ai virusului hepatitei virale B această vasculită se întâlnește doar în 3% cazuri. Conform datelor D. Olteanu și colab. (1996), în lotul de 520 pacienți cu hepatită cronică, PAN a fost depistată la 1,5%, iar poliangiita microscopică – la 0,7% pacienți. În ultimii ani se înregistrează o reducere a depistării PAN cu implicarea virusului hepatitei virale B. De exemplu: în Franța în anii '80 PAN se înregistra în 30% cazuri, la moment se înregistrează doar în 7% cazuri. Acest fenomen se observă datorită introducerii vaccinării în masă contra hepatitei virale B.

Există ipoteza că în etiologia PAN virusul hepatitei C are o importanță mai mică decât virusul hepatitei B. Carson și colab. (1993) cu ajutorul metodei imunoenzimatică au depistat anticorpi către virusul hepatitei C la 20% din 56 pacienți cercetați, iar în reacția de imunobloting frecvența rezultatelor pozitive era doar de 5%. În diverse studii este demonstrată legătura dintre apariția PAN și infecția cu citomegalovirus și parvovirus B19 și virusul T-limfotrop tip I. Se discută de asemenea și rolul virusului HIV în etiologia vasculitei. La moment în literatură sunt publicate date cu privire la 11 bolnavi HIV-infectați la care s-a dezvoltat PAN clasică.

Ereditatea. Se înregistrează apariția PAN la membrii aceleiași familii, inclusiv la gemenii monoziagoți. În același timp nu se observă o corelație directă a PAN cu anumiți purtători de Ag ai complexului de histocompatibilitate.

Rolul dereglărilor imune. Până în prezent se consideră că mecanismul patogenetic al bolii este depozitarea complexelor imune în peretele vascular, ceea ce induce activarea sistemului complementului și hemotaxisul neutrofilelor.

S-a stabilit că această cale are o însemnătate deosebită în asocierea PAN cu starea de purtător cronic a virusului hepatitei B.

În ultimul timp la dezvoltarea bolii contribuie mult și reacțiile imune celulare. După datele M-C Cid și colab. (1994), în infiltratul inflamator al peretelui vascular predomină macrofagele, limfocitele T CD4 activate, purtătoare de HLA-DR, IL-2. Schimbări imunomorfologice analogice se observă la bolnavii cu diverse vasculite sistemice prin afectarea arterelor de calibru mediu, așa ca boala Kawasaki, arterita gigantocelulară. De asemenea, aceste schimbări au fost observate în cadrul vasculitelor induse la șoarecii autoimuni din seria MRL – Ipr.

MORFOPATOLOGIE. Modificările morfologice în PAN se limitează la nivelul sistemului arterial. În preparatele macroscopice pot fi vizibile anevrisme ale peretelui arterial. Preparatele histologice relevă infiltrate și distrucții ale peretelui vascular de către celulele inflamatorii, asociate cu necroza fibrinoidă. Componentul principal al infiltratului inflamator acut este reprezentat de neutrofile, iar în stadiile tardive predomină celulele mononucleare. Apare proliferarea intimei de diferite grade și tromboza.

Leziunile din PAN sunt segmentare și prevalează în punctele de ramificare ale arterelor. Un semn patologic distinct pentru PAN este absența granuloamelor sau a inflamației granulomatoase.

TABLOU CLINIC. Boala, de regulă, debutează treptat, mai rar acut (în urma administrării unor preparate medicamentoase), cu febră, mialgii, artralгии, erupții cutanate și pierdere ponderală. Uneori debutul simulează polimialgia reumatică. Febra se observă la majoritatea pacienților deprimari. Însă, mărirea temperaturii corporale izolate se înregistrează foarte rar. Debutul bolii se caracterizează prin pierderea în pondere până la cașexie. Pierderea vădită a masei corporale, de regulă, denotă o activitate înaltă a bolii.

Pielea. Afectarea pielii se înregistrează la 25 – 60% pacienți și poate fi prima manifestare a bolii.

Predomină purpura vasculară papulo-peteșială, mai rar apar erupțiile veziculiforme și buloase. În prezent nodulii subcutanați se depistează foarte rar. În PAN predomină livedo reticularis (fig. 1). Sunt descrise cazuri de necroză cutanată și gangrenă ischemică a țesuturilor moi ale falangelor distale.

Manifestări musculoarticulare. Mialgiile sunt prezente la 30%–70% din pacienți și deseori survin ca rezultat al inflamației vasculare care alimentează musculatura striată. Se mai remarcă dureri tipice, intense, caracteristice în mușchii gastrocnemieni, ce duc uneori la imobilizare. Deseori ele preced apariția neuropatiei. Afectarea articulațiilor se înregistrează la majoritatea bolnavilor, îndeosebi la debutul bolii. Aproximativ la o pătrime din cazuri are loc artrita, de regulă, tranzitorie, nedeformantă cu afectarea uneia ori a câtorva articulații.

Frecvent sunt incluse în proces articulațiile mari (talocrurale, humerale, ale genunchilor, radiocarpene și ale cotului). Foarte rar procesul afectează articulațiile mici ale mâinii și piciorului. Uneori artrita în PAN amintește cea din AR.

Sistemul nervos. Polineuropatia se atestă la 50-70% bolnavi. Acest sindrom face parte din categoria sindroamelor care se întâlnesc cel mai frecvent și apar



Fig. 1. Livedo reticularis. Leziunile cutanate din PAN includ livedo reticularis, nodulii subcutanați, ulcerele și gangrenele digitale. PAN cutanată este o variantă a maladiei, ce constă dintr-o vasculită a vaselor de calibru mediu ce se limitează la piele

mai precoce. Cele mai caracteristice sunt dereglările motorii și senzitive asimetrice în extremitățile inferioare, în legătură cu afectarea nervilor tibiali și a ramurilor lor. Mai rar procesul inflamator interesează terminațiunile nervoase radiale, ulnare, mediane și craniene. Sunt descrise cazuri de dezvoltare a sindromului Ghien-Barre. Clinic, neuropatia se manifestă prin sindrom algic pronunțat și parestezii. Uneori dereglările motorii preced dereglările senzitive. SNC se afectează mai rar decât SN periferic. În literatură sunt descrise sindromul hiperkinetic, infarctul cerebral, ictusul hemoragic, psihoze. Deseori apare cefaleea.

Rinichii. Afectarea rinichilor predomină la 60-80% bolnavi cu PAN. În această boală, conform ultimelor date, predomină tipul vascular al patologiei renale. Schimbările inflamatorii, de regulă, interesează arterele interlobare și foarte rar arteriolele. Dezvoltarea rapidă a insuficienței renale, de regulă, se datorează multiplelor infarcte renale. Sindromul caracteristic afectării renale în PAN este proteinuria moderată (pierderi de proteină < 3 g în 24 de ore) și microhematuria. Ultima apreciază gradul de activitate al bolii. Este prezentă și leucocituria, ce nu corelează cu infecția urinară. Hipertensiunea arterială se înregistrează la o treime din pacienți. Există opinia că în perioada precoce a bolii dezvoltarea ei se datorează vasculitei sau infarctului renal, iar în stadiile tardive, afectării secundare a glomerulilor. Conform datelor dopplerografice ultrasonore, dereglările la nivelul arterelor renale se întâlnesc la 60% bolnavi. Aceste modificări în 50% cazuri reprezintă stenoze vasculare. Simptomele patologiei renale, de regulă, apar peste 3-6 luni de la debutul bolii și denotă un prognostic nefavorabil.

Nefrită rapid progresivă în PAN se dezvoltă în 3% cazuri. Mai rar (<1%) apare ruperea anevrismului vaselor renale cu formarea unui hematom pararenal.

Manifestările cardiace. Semne electrocardiografice, radiologice și clinice de afectare a cordului se înregistrează în 40% cazuri. Ele se manifestă prin hipertrofia miocardului ventriculului stâng, tahicardii, dereglări de ritm. Coronarita în PAN poate duce la dezvoltarea stenocardiei și infarctului miocardic. Ultimul, de regulă, decurge fără sindromul algic caracteristic. Sunt descrise cazuri de insuficiență cardiacă cronică care poate fi consecința inflamației arterelor coronariene, hipertensiunii și insuficienței renale. Pericardita se întâlnește rar și, de regulă, datorată uremiei.

Manifestările digestive. Afectarea tractului gastrointestinal – este cea mai gravă patologie organică din PAN. Manifestările clinice mai des întâlnite sunt greșurile și voma. Durerile abdominale se înregistrează aproximativ la 1/3 din bolnavi. Cauza dezvoltării lor se consideră ischemia intestinului subțire, rareori ischemia celorlalte componente intestinale. Uneori patologia poate simula abdomenul acut cu semne de peritonită, colecistită acută, apendicită. Durerile difuze în tot abdomenul în asociere cu melena se întâlnesc în trombozele vaselor mezenteriale. La copii sunt descrise cazuri de dezvoltare a necrozei segmentare și perforațiilor intestinale. Afectarea ficatului se manifestă prin mărirea în dimensiuni și prin modificarea testelor hepatice funcționale. Aceasta se poate datora nu numai infecției cu hepatita virală B, dar și infarctului hepatic sau hematomului în urma ruperii vaselor intrahepatice. Rareori apar chisturi în pancreas.

Alte manifestări. Patologia testiculelor (orhita, epididimita) se includ în criteriile de clasificare ale PAN. La biopsie semne de inflamație a testiculelor se depistează la 80% bolnavi, însă clinic se constată rar. Orhita, mai des se dezvoltă la bolnavii cu PAN, infectați cu virusul hepatitei B (~ 30% din cazuri).

Afectarea globilor oculari se depistează la 10% bolnavi. Se manifestă prin conjunctivită, irită, uveită. Rar se întâlnește ocluzia arterei centrale a retinei care duce uneori la orbire. În comparație cu alte forme ale vasculitelor sistemice (sindromul Churg-Strauss și granulomatoza Wegener), în PAN foarte rar se înregistrează includerea în proces a plămânilor. Ea se întâlnește în mai puțin de 15% de cazuri și e legată de dezvoltarea vasculitei pulmonare și pneumoniei interstițiale. La unii bolnavi are loc afectarea arterelor extremităților, ceea ce duce la ischemia degetelor, până la gangrena lor. Sunt înregistrate cazuri de rupere a anevrismului arterelor membrelor inferioare, afectarea ramurilor superficiale ale arterelor temporale, amintind arterita temporală. În literatura de specialitate sunt descrise cazuri de afectare izolată a glandelor mamare și a colului uterin, clinic asemănătoare unui proces tumoral.

Tabelul 2

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE PAN LA BOLNAVII INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITEI B

1. Pierdere ponderală (> 6 kg)
2. Febră
3. Polineuropatie (nerv median, cubital, radial, cranial, ulnar)
4. Afectarea sistemului nervos central
5. Artralгии, artrită
6. Afectarea tractului gastrointestinal (dureri în abdomen, pancreatită, colecistită, apendicită, peritonită, hemoragii)
7. Hipertensiune arterială (moderată, severă, malignă)
8. Mialgii
9. Afectarea renală (sindromul nefrotic, insuficiență renală)
10. Orhită (epididimită)
11. Afectarea pielii (edemele gambei; purpură, livedo reticularis, noduli)
12. Afectarea oculară
13. Afectarea sistemului cardiovascular

Astfel L. Guillevin și colab. (1993) au demonstrat prezența autoAc doar la 10,7% bolnavi cu PAN, în asociere cu infecția virusului hepatitei B și la 27,3% fără ea.

Nu se înregistrează diferențe majore în tabloul clinic la pacienții care posedă această infecție și care nu posedă. Însă, în prezența virusului hepatitei B, mai frecvent se întâlnește afectarea testiculelor, hipertensiunea arterială malignă și infarctul renal. Concomitent aceste semne se dezvoltă la bolnavii de vârstă tânără (până la 40 ani), iar la biopsia ficatului, de regulă, se depistează semne de hepatită

cronică. În PAN asociată cu virusul hepatitei C predomină afectarea pielii, ficatului și hipocomplementemia.

Formele localizate ale PAN. Uneori PAN afectează vasele unor organe fără implicarea întregului sistem vascular. Este descrisă patologia izolată a apendicelui, vezicii biliare, uterului și testiculelor. Uneori această boală se manifestă doar prin polineuropatie. Este bine cunoscută forma cutanată a PAN, care se întâlnește la 10% din bolnavi. În acest caz se înregistrează afectarea cutanată a membrelor inferioare sub formă de purpură palpabilă, noduli dureroși, livedo reticularis și ulcere necrotice. Uneori se mai asociază mialgii nepronunțate, artralгии și polineuropatii. Prognosticul vieții pacienților în aceste cazuri, de obicei, este favorabil însă, uneori se înregistrează dezvoltarea PAN clasice.

CERCETĂRI PARACLINICE. Examine de laborator. Schimbările înregistrate în PAN sunt nespecifice. De obicei, se înregistrează mărirea VSH, leucocitoză, trombocitoză, mărirea concentrației proteinei C-reactive, anemie normocromă moderată și foarte rar eozinofilie. Ultima este mai caracteristică pentru sindromul Churg – Strauss. Anemia pronunțată, de regulă, apare în caz de uremie sau hemoragie. La bolnavii cu afectarea rinichilor se determină o proteinurie moderată și hematurie. Este caracteristică creșterea concentrației fosfatazei alcaline și fermeților hepatici concomitent cu nivelul normal de bilirubină. Micșorarea fracțiilor C3 și C4 ale complementului corelează cu afectarea renală, cutanată și activitatea generală a bolii. HbsAg se depistează în ser la 7-63% bolnavi. De regulă, se înregistrează mărirea nivelului CIC. La unii bolnavi în componența CIC-urilor se observă HbsAg. Periodic se întâlnește o majorare neînsemnată a titrului FR și a factorului antinuclear, aproximativ la 50% din bolnavi s-a depistat Ac către cardiopline. Comparativ cu alte vasculite sistemice necrozante, Ac antineutrofili citoplasmatici în PAN se depistează foarte rar.

Biopsia țesuturilor. Diagnosticul de PAN necesită o biopsie tisulară sau o angiogramă, ce demonstrează microanevrisme. O relevanță înaltă posedă biopsiile simultane ale nervilor și mușchilor (de exemplu nervul sural și mușchiul gastrocnemian) efectuate în baza suspiciunii clinice a unei mononeurite.

Angiografia. Aneurismele și stenoza arterelor de calibru mediu sunt criteriile patognomonice clasice ale PAN și cele mai frecvent întâlnite.

Pentru prima dată aceste modificări au fost descrise de K. Bron și colab. săi în anul 1965. Diametrul aneurismelor vasculare variază de la 1 până la 5 mm. Ele se află de preferință în arterele renale, mezoului, ficatului și pot dispărea pe fond de terapie eficace.

Microanevrismele la angiografie uneori se depistează la bolnavii cu LES, boala Kawasaki, mixom atrial, purpură trombocitopenică, endocardită etc. În același timp la bolnavii ce manifestă vasculită sistemică asociată cu Ac antineutrofili citoplasmatici astfel de afectare se înregistrează foarte rar. După părerea lui F. Lhote și L. Guillevin (1995) prezența aneurismelor arterelor ce alimentează cavitatea abdominală exclude poliangeita microscopică.

DIAGNOSTICUL CLINIC este greu de confirmat, datorită varietății mari de semne clinice (tab. 3).

Tabelul 3

CRITERIILE POLIARTERITEI NODOASE (R. Lightfoot et al., 1990)

Criteria	Definiție
1. Pierdere ponderală	Pierderea ponderală a 4 kg sau mai mult, de la debutul bolii, excluzând factorul alimentar sau alți factori
2. Livedo reticularis	Tegumente marmorate pe extremități sau trunchi
3. Durere testiculară	Durerea sau indurația testiculului în absența infecției, traumatismelor sau altor cauze
4. Mialgii, slăbiciuni musculare în membrele inferioare	Mialgii difuze (cu excluderea regiunii lombare și brahiale), durerea sau slăbiciunea mușchilor membrelor inferioare
5. Mononeuropatii sau polineuropatii	Dezvoltarea unei neuropatii sau polineuropatii
6. Hipertensiunea arterială diastolică > 90 mm Hg	Dezvoltarea hipertensiunii arteriale (diastolice > 90 mm Hg)
7. Creșterea ureei ori creatininei în sânge	Creșterea ureei sau a creatininei > 1,5 mg%, independent de deshidratare sau dereglări de eliminare a urinei
8. Infectarea cu virusul hepatitei B	Prezența antigenului HBs sau anticorpilor în ser
9. Anomalii arteriografice	Arteriograma cu aneurisme sau ocluzii ale arterelor viscerale în absența aterosclerozei, displaziei fibromusculare sau altor cauze neinflamatorii.
10. Biopsia: neutrofile în peretele arterelor de calibrul mediu și mic	Modificări histologice ce determină prezența granulocitelor și mononuclearelor în peretele arterial

Necesitatea diagnosticării precoce este dictată de inițierea cât mai precoce a terapiei agresive. PAN necesită a fi exclusă la pacienții cu febră, pierdere ponderală și afectări sistemice multiple (purpura vasculară, mononeurita multiplă, sindromul nefrotic). Pentru diagnosticul PAN, în afară de manifestările clinice, sunt necesare și rezultatele morfologice. Studiarea bioptatului cutanat permite vizualizarea distrucțiilor vaselor de calibrul mic, însă acest criteriu nu corelează direct cu afectarea vasculară sistemică.

Mult mai informativ este bioptatul histologic obținut dintr-un lambou osteomuscular, care ne dă rezultate pozitive la 30-50% din bolnavi. Biopsia renală

la rândul său are un rol major în diagnosticul diferențial al PAN și poliangeitei microscopice. Lipsa posibilităților efectuării biopsiei renale ori obținerea unor rezultate nespecifice necesită efectuarea angiografiei. Ultima, de asemenea, este efectuată bolnavilor cărora li s-a planificat biopsia ficatului sau rinichilor, pentru depistarea anevrismelor, traumatizarea cărora poate duce la hemoragie.

Astăzi diagnosticul poate fi stabilit în baza criteriilor prezentate în *tabelul 3*.

TRATAMENTUL bolnavilor cu PAN, asemănător celor cu vasculită sistemică necrozantă, depinde de gravitatea și răspândirea patologiei vasculare (*tab. 4*).

Tabelul 4

**SCHEMA DE TRATAMENT A BOLNAVILOR CU FORME GRAVE
DE VASCULITE NECROZANTE (C. Savage et al. 1997)**

Etapa	Tratament	
Terapia în etape	Boală activă, severă, cu mărirea creatininei > 500 mmol/l sau cu hemoragii pulmonare. Se recomandă 7-10 proceduri de plasmafereză timp de 14 zile (înlăturarea plasmei în volum de 60 ml/kg cu substituirea ei în cantități egale cu albumină umană - 4,5-5%); Sau puls-terapia cu metilprednisolon (15 mg/kg/24 ore) timp de 3 zile. Dacă vârsta pacientului < 60 ani, este posibilă indicarea ciclofosfanului (CF) în doză de 2,5 mg/kg/24 ore	
Terapia de inducere, 4-6 luni	Agentul citotoxic CF-2 mg/kg/24 ore timp de 1 lună (doza maximă 150 mg/24 ore); micșorăm doza cu 25 mg, dacă vârsta pacientului > 60 ani Numărul leucocitelor- > 4,0 X 10 ⁹ /l	GLUCOCORTICOIZII Prednisolon 1 mg/kg/24 ore (doza maximă 80 mg/24 ore). Micșorăm lent, câte 5 mg, fiecare săptămână până la 10 mg/24 ore (timp de 6 luni)
Terapia de întreținere	Azatioprin -2 mg/kg/24 ore	Prednisolon 5 - 10 mg/24 ore

În absența simptomelor clinice de progresare a patologiei, însă cu afectarea organică a vaselor, boala poate fi ușor controlată cu doze medii de glucocorticoizi. Și invers, la pacienții cu progresarea rapidă a distrucției vasculare, indiferent de răspunsul pozitiv la terapia cu prednisolon, este rațională inițierea terapiei combinate: glucocorticoizi și citostatice.

Citostaticele pot fi indicate și în cazurile când glucocorticoizii sunt ineficienți în dozele de întreținere și boala se acutizează. Tratamentul se realizează pe etape.

La debutul bolii glucocorticoizii de obicei sunt indicați în câteva prize în doză de 1-2 mg/kg/24 ore. Mai apoi, în prezența dinamicii pozitive a indicilor clinici și de laborator, peste 7-10 zile trecem la o singură administrare, dimineața.

După obținerea efectului necesar doza se micșorează cu câte 5 mg la fiecare 2 săptămâni.

Tratamentul cu ciclofosfan, de obicei, începe cu doza de 1-2 mg/kg/24 ore (per os) timp de 10-14 zile, cu micșorarea ulterioară a dozei.

În cazul progresării rapide a vasculitei, ciclofosfanul se indică în doze de 4 mg/kg/24 ore timp de 3 zile, apoi 2 mg/kg/24 ore timp de 7 zile. Doza citotoxicului treptat se micșorează timp de 2-3 luni câte 25-50 mg pe lună. Durata tratamentului cu ciclofosfan este de minimum 12 luni.

Pe fundalul administrării ciclofosfanului numărul leucocitelor nu trebuie să fie mai mic de 3000-3500 /mm³, iar al neutrofilelor – 1000-1500/mm³. La începutul tratamentului hemograma se va efectua fiecare a 2-a zi, iar după stabilizarea numărului leucocitelor – cel puțin o dată în 2 săptămâni. În insuficiența renală (creatinina serică > 2 mg%) doza de ciclofosfan se micșorează cu 25-50%. La bolnavii rezistenți la această terapie este utilizată puls-terapia care se efectuează cu methylprednisolon (10 mg/kg/24 ore) sau dexametazon (2 mg/kg/24 ore), timp de 3 zile în combinație cu ciclofosfan (10-15 mg/kg/24 ore), administrat în prima zi.

Este demonstrată eficacitatea curelor repetate (6 luni) cu doze masive de ciclofosfan (500-700 mg/m²).

Pentru inducerea remisiunii PAN, azatioprina este mai puțin eficace ca ciclofosfanul. Acest preparat poate fi utilizat în terapia de întreținere.

Sunt date ce demonstrează eficacitatea dozelor mici de metotrexat, îndeosebi la pacienții cu forma cutanată de PAN. În cazul portajului de HbsAg tratamentul rămâne același. Însă depistarea markerilor de replicare activă a virusului hepatitei B necesită indicarea preparatelor antivirale (interferon- α și vidarabina), în combinație cu doze moderate de glucocorticoizi și proceduri repetate de plasmafereză (doze masive de citostatice sunt contraindicate). Eficacitatea vidarabinei A și α -interferonului în PAN asociată cu virusul hepatitei B nu este complet dovedită.

La pacienții infectați cu virusul hepatitei B, fără vasculită, nivelul seroconversiei este mai mic decât la pacienții cu vasculită.

Mari speranțe sunt legate de preparatul antiviral lamivudină. El este eficace în infecțiile cu virusul hepatitei B, însă mai puțin toxic ca interferonul- α .

PROGNOSTIC. În prezent, datorită implementării în practică a terapiei cu glucocorticoizi și citostatice, prognosticul vieții pacientului cu PAN s-a ameliorat simțitor. Astfel, la începutul anilor '50 ai secolului XX, când abia s-a implementat terapia cu glucocorticoizi, supraviețuirea timp de 5 ani s-a majorat de la 10% (bolnavi netratați), până la 55% – (bolnavi tratați cu glucocorticoizi), iar pe fundalul tratamentului cu azatioprină și ciclofosfan s-a majorat până la 80%.

Conform datelor unor cercetări randomizate, efectuarea procedurilor planice de plasmafereză la pacienții cu PAN și sindromul Churg-Strauss nu majorează supraviețuirea lor comparativ cu terapia de fond. Cele mai multe decese la pacienții cu PAN se înregistrează în primul an de boală. În majoritatea cazurilor, decesele sunt provocate de accidente cardiovasculare.

Conform datelor M. Abu-Shakra și colab. (1994), PAN comparativ cu sindromul Churg-Strauss, se caracterizează printr-o evoluție mult mai gravă, care se apreciază după indicele de afectare a stării sănătății și nivelul de mortalitate. La bolnavii cu PAN riscul de acutizare și nivelul mortalității este mai mare (31%), comparativ cu sindromul Churg-Strauss (8%).

Din factorii nefavorabili fac parte: debutul maladiei la vârsta după 50 ani; afectarea rinichilor, tractului gastrointestinal, SNC și dezvoltarea cardiomiopatiilor.

Bibliografie

1. Cid M. C. et al., *Immunohistochemical characterization of inflammatory cells and immunologic activation markers in muscle and nerve biopsy specimens from patients with systemic polyarteritis nodosa*. Arthritis Rheum 37:1055, 1994.
2. Guillevin L., Lhote F., *Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment*. Curr Opin Rheumatol 7:20, 1995.
3. Jane D., *Evidence-based treatment of systemic vasculitis*. Rheumatology, 2000, 39, 585-595.
4. Jennette JC, Falk RJ, *Small vessel vasculitis*. N Engl J Med 2007, 337:1512-1523.
5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al., *Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference*. Arthritis Rheum 2005, 37:187-192.
6. John H. Lippel-Primar *on the Rheumatic diseases*. Edition 12, MD, 2005.
7. Lhote F, Guillevin L, *Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Straus syndrome*. Rheum Dis Clin North Am 2005, 21:911-947
8. Păun R., *Tratat de medicină internă*, vol. II, Editura Medicală, 1999.
9. Насонов Е.Л., *Васкулиты и васкулопатии*, Москва, «Медицина», 2002.

GRANULOMATOZA WEGENER

DEFINIȚIE. Granulomatoza Wegener (GW) este o maladie sistemică de etiologie necunoscută, care se definește ca o vasculită granulomatoasă asociată cu leziuni necrotizante ale vaselor de calibru mic și mediu (arteriole, capilare, venule) și leziuni inflamatorii de tip granulomatos în peretele vascular și extra-vascular.

Această vasculită afectează în primul rând căile respiratorii superioare și inferioare, rinichii, apoi alte organe. Granulomatoza Wegener, de obicei, debutează cu inflamație granulomatoasă localizată la nivelul mucoasei tractului respirator superior sau inferior și evoluează spre o vasculită granulomatoasă necrozantă generalizată.

Boala se întâlnește mai frecvent la bărbați, raportul fiind de 2:1, afectează adultul de vârstă medie (40-50 ani), dar se poate întâlni și la adolescenți sau vârstnici.

ETIOPATOGENIE. Cauza bolii nu este cunoscută. Mecanismul de producere al maladiei este imunologic, prin implicarea hipersensibilității umorale, mediată celular. Se știe că anticorpii citoplasmatici antineutrofilici ANCA prezintă o populație eterogenă de autoanticorpi care reacționează cu diferite enzime din citoplasma neutrofilelor, cum ar fi proteinaza-3, mieloperoxidaza, lactoferitina și catepsina G. S-a constatat că enzimele citoplasmatică se expun pe membrana neutrofilelor și devin accesibile interacțiunii cu ANCA la stimularea neutrofilelor de către factorul de necroză tumorală-alfa (TNF-alfa). Cuplarea ANCA cu aceste molecule-țintă determină o supraactivare a neutrofilelor cu producerea radicalilor activi de oxigen și enzimelor lizozomale. Acestea, la rândul lor, induc liza celulelor endoteliale vasculare.

O altă ipoteză presupune interacțiunea directă a anticorpilor ANCA cu celulele endoteliale care, de asemenea, conțin proteinază-3. La activarea endoteliocitelor de către citokine, pe membrana acestora se expresează proteinaza-3, care se cuplează cu ANCA. Drept rezultat, se induce citotoxicitatea anticorp-dependentă pentru endoteliocite și apariția pe suprafața acestora a moleculelor de adezie (E-selectina, molecula vasculară de adezie-1), ce determină adezia neutrofilelor și limfocitelor și migrarea lor transendotelială în țesuturi cu apariția focarelor de necroză. Ulterior, limfocitele T citotoxice lezează celulele endoteliale, în urma recunoașterii antigenilor alogeni ai complexului major de histocompatibilitate (MHC), expresate pe membrana acestora. Drept rezultat, are loc stimularea migrării polimorfonuclearelor, eliberarea factorilor de creștere celulară, dezvoltarea granuloamelor și necrozei.

MORFOPATOLOGIE. Boala se caracterizează histologic prin vasculită granulomatoasă și necroză. Aceste elemente nu sunt întotdeauna prezente simultan. În prima fază se formează granulomul, tardiv apare vasculita. Leziunile sunt de tip granulomatos-inflamator produse prin complexe imune în peretele vascular

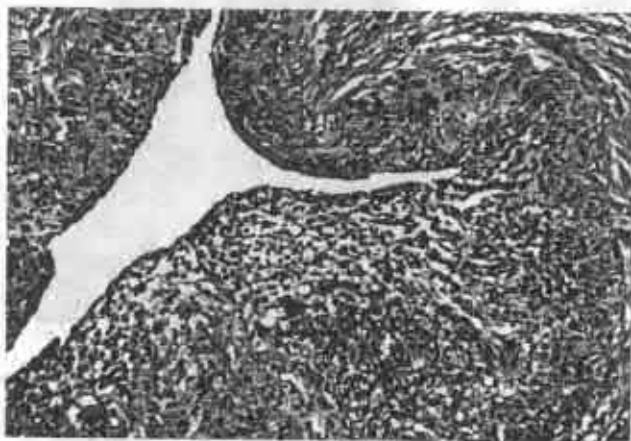


Fig. 1. Biopsia cutanată indică exsudat perivascular inflamator și depunerea de fibrină în arterele mici, capilare, arteriole și venule și formarea de granulom

și extravascular. Granuloamele reprezintă celule mononucleare sau polinucleare înconjurate de fibroblaști, histiocite, celule gigante, iar central se plasează plaga de necroză (fig. 1). În tractul respirator superior și inferior, în sinusurile paranazale apare o inflamație de tip granulomatos cu ulceratii, stenoze bronșice, iar în parenchimul pulmonar sunt prezente leziuni nodular-infiltrative, noduli mici diseminați bilateral sau noduli mari cu excavare centrală. Afectarea renală se caracte-

rivează prin modificări de tip glomerulonefritic (GN focală sau necrotizantă).

TABLOU CLINIC. Debutul bolii este insidios, dar progresiv, rareori acut sau subacut, cu evoluția maladiei deseori în 2 faze: prima - afectarea căilor respiratorii (în >90% din cazuri); a 2-a - extensia bolii prin afectarea rinichilor cu sau fără afectarea altor organe. Boala poate rămâne limitată la un singur organ.

Afectarea căilor respiratorii superioare se caracterizează prin epistaxis, congestie nazală persistentă, rinoree, ulceratii ale mucoasei nazale cu sau fără perforație de sept nazal și a palatului dur (fig. 2), deformări ale nasului prin distrucția cartilajului nazal (nas în "șă"), otoree cu sau fără surditate, sinuzită cronică persistentă, care este prezentă în >85% din cazuri.

Afectarea pulmonară se manifestă prin tuse seacă, dar poate fi prezentă și expectorația mucoasă sau purulentă (când se produce necroza focarelor pulmonare infectate), hemoptizii mici, repetate sau masive, cu hemoragie alveolară și leziuni focale. Dispneea este persistentă, secundară hemoptiziilor, stenozelor bronșice. Durerile toracice apar din sindromul pleural (pleurezie cu exsudat bogat în celule polimorfonucleare). *Afectarea renală* este de tip glomerulonefrită, de gravitate variabilă, de la hematurie și proteinurie moderată până la insuficiență renală acută prin GN rapid progresivă.

Manifestările cutanate și mucoase (14-45%) se caracterizează prin papule, vezicule, urticarie, purpură, noduli subcutanați, ulceratii (fig. 3 A). *Semnele ocu-*

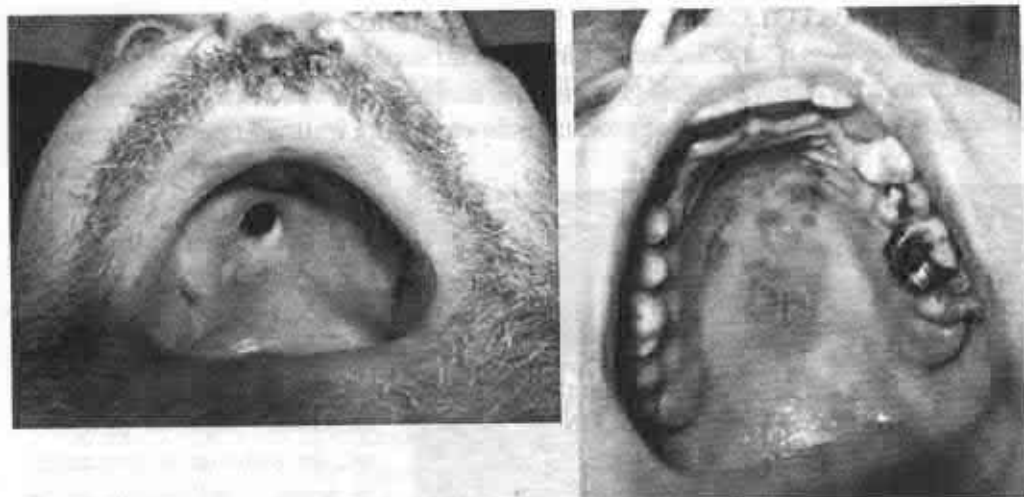


Fig. 2. Perforația palatului dur în urma focarelor de necroză granulomatoasă

lare (30-60%) sunt reprezentate de: conjunctivită, sclerită (*fig. 3 B*), sclerouveită, keratită, uveită și afectarea nervului optic cu cecitate. *Atingerea sistemului osteoarticular* (30-80%) se manifestă prin artralgiile migratoare. *Afectarea SNC și SNP* (20-40%) se caracterizează prin polineurite periferice și a nervilor cranieni cu manifestări clinice variate. *Sistemul cardiovascular* este rar implicat și se manifestă prin semne de pericardită, miocardită, coronarită, bloc atrioventricular și tahiaritmii. Rareori se întâlnește afectarea splenică, digestivă (rectocolită), musculară (mialgii) și glandelor mamare, parotide, tiroidei etc. Manifestările generale includ febra, scăderea ponderală, fatigabilitatea.

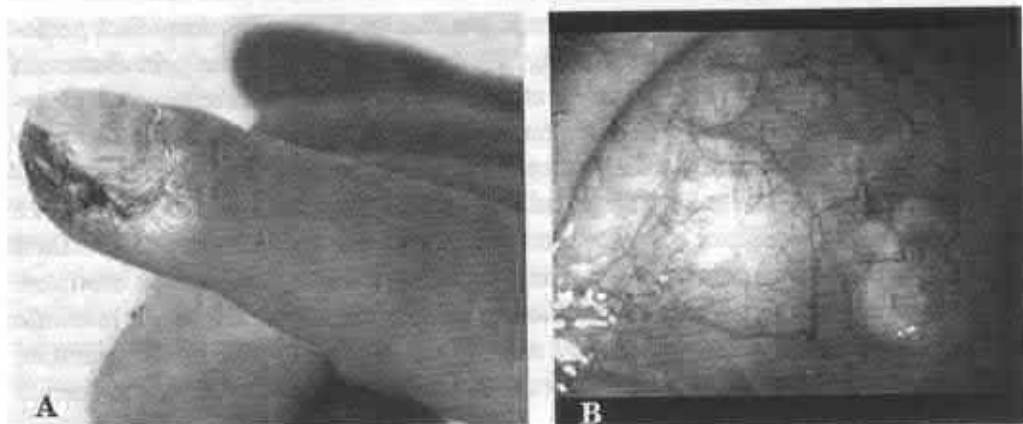


Fig. 3. A. Vasculită necrotizantă – necroza falangei digitale; B. Afectare oculară prin sclerită și ulceratie

INVESTIGAȚII PARACLINICE. *Investigațiile de laborator* evidențiază modificări nespecifice: anemie moderată sau severă, leucocitoză neutrofilă, creșterea VSH, trombocitoză, hipergamaglobulinemie, creșterea nivelului seric de complexe imune circulante (CIC), proteinei C-reaktive, poate fi prezent factorul reumatoid, mai rar factorul antinuclear (ce indică un sindrom inflamator). La examenul urinei se evidențiază proteinurie, hematurie, cilindri hematici. Nivelul complementului seric poate fi normal sau crescut.

Mare importanță diagnostică are *determinarea anticorpilor citoplasmatici antineutrofilici (ANCA)*, detectați la 40-99% din pacienți. Este crescut titrul anticorpilor anticitoplasmă PMN neutrofil (c-ANCA), având ca antigen-țintă proteina 3 (specificitatea diagnostică atinge 98%, iar sensibilitatea este de 30-99%). ANCA sunt detectați prin imunofluorescență și ELISA. Testul pozitiv la imunofluorescență se prezintă sub forma de c-ANCA, p-ANCA, x-ANCA. Rezultatul pozitiv pentru c-ANCA este specific și sensibil pentru GW activă (>90%). Titrul c-ANCA corelează cu activitatea bolii, acesta scade când terapia este aplicată cu succes. Testul ANCA se cercetează periodic, la fiecare 3 luni. La pacienții cu remisiune a bolii titrul ANCA rămâne stabil.

Radiografia pulmonară, completată de CT (fig. 4) evidențiază noduli multipli, net delimitați cu dimensiuni de aproximativ 5-10 mm, excavați în 50% din cazuri, sau infiltrate difuze, bilaterale, de intensitate slabă, cu tendință la confluență, aspect de "sticlă mată". Alte aspecte, cum ar fi: condensările pneumonice, atelectaziile (datorate stenozelor bronșice) sunt imagini datorate sindromului pleural (pleurezie). Foarte rar apar opacități reticulare difuze, adenopatii hilare și mediastinale.

Fibrobronhoscopia pune în evidență inflamații endobronșice, stenoze, ulcerări ale mucoasei bronșice. Lavajul bronșic, în cazul sindromului hemoragic, evidențiază hematii, siderofage și macrofage.



Fig. 4. Modificări radiologice și prin tomografie computerizată

Biopsia din căile respiratorii superioare (mucoasa nazală) depistează inflamație granulomatoasă cu necroză, iar cea pulmonară și cutanată vizualizează exsudat perivascular inflamator și depunere de fibrină în arterele mici, capilare și venule. Cercetarea morfologică renală evidențiază glomerulonefrita focală sau segmentară, uneori vasculita necrotizantă. Studiile imunohistochimice ale biopsiei renale arată depozite întinse de fibrină în vasele sangvine și glomeruli. Cu tehnica imunofluorescenței se pot evidenția depozite de complement și IgG.

DIAGNOSTIC POZITIV. Clinic, se relevă un sindrom pneumorenal, în-deosebi, dacă sunt și semne de afectare a organelor ORL. Serologic, foarte sugestivă este creșterea titrului c-ANCA (la >90% din cazuri de GW activă). Biopsia se realizează din organele afectate.

Criteriile de diagnostic pozitiv în GW (după American College of Rheumatology) sunt:

1. Afectarea mucoasei nazale sau bucale, ulceratii, rinoree purulentă sau sangvinolentă,
2. Radiografia pulmonară – noduli, infiltrate, cavități,
3. Modificările de sediment urinar – hematurie microscopică, cilindri hematice,
4. Examenul histologic: granuloame vasculare, perivascularare sau extravasculare.

Prezența a cel puțin 2 criterii are sensibilitate de 80% și specificitate de 92%

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se efectuează cu alte sindroame pneumorenale, cum ar fi: sindromul Goodpasture, vasculita Churg-Strauss (se deosebește prin eozinofilie și crize de astm), poliangeita microscopică, LES, granulomatoza limfomatoasă (infiltrate fără excavare, biopsia – infiltrare cu celule limfomatoide sau plasmocitoide pe lângă inflamația granulomatoasă), purpura Henoch-Schonlein, sclerodermia, boala mixtă a țesutului conjunctiv, vasculita indusă medicamentos, glomerulonefrita rapid progresivă; alte boli: sarcoidoza (granulom fără necroză), tuberculoza pulmonară, histoplasmoza, aspergiloza.

TRATAMENT. Terapia de elecție în GW este ciclofosfamida (sub controlul creatininemiei și hemoleucogramei), administrată câte 2 mg/kg/zi în asociere cu glucocorticosteroizi (GCS) 1mg/kg/zi. Tratamentul cu ciclofosfamidă se indică până la eficacitatea clinică și de laborator, după care doza se reduce cu 200 mg la fiecare lună. Durata tratamentului cu GCS în doza de 1 mg/kg/zi este minimum un an sau atât timp cât este necesar pentru efectul imunosupresiv al ciclofosfamidei, apoi doza se micșorează lent timp de 1-2 luni. Tratamentul de întreținere se realizează cu imunodepresive și GCS. Alte imunosupresoare (azathioprina, metotrexatul și ciclosporina) au demonstrat o eficacitate mică.

Antibioticele se recomandă în caz de suprainfecții.

La 50% dintre pacienții cu remisiune completă recăderile apar la tentativa de a reduce dozele GCS sau ciclofosfamidei.

Bibliografie

1. Bachmeyer C., Cadranel J.F., Demontis R., *Rituximab is an alternative in a case of contra-indication of cyclophosphamide in Wegener's granulomatosis*. Nephrol Dial Transplant 2005 Apr 19.
2. Bellisai F., Morozzi G., Marcolongo R., Galeazzi M., *Pregnancy in Wegener's granulomatosis: successful treatment with intravenous immunoglobulin*. Clin Rheumatol 2004 Dec; 23(6): 533-5.
3. Cohen Tervaert J.W., Huitema M.G., Hene R.J., *Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre*. Lancet 2003 Sep 22; 336(8717): 709-11.
4. Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B., *Textbook of Rheumatology*. Vol 2. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2004.
5. Lhote F, Guillevin L, *Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome*. Rheum Dis Clin North Am 2005, 21:911-947
6. Scott D.G., Watts R.A., *Classification and epidemiology of systemic vasculitis*. Br J Rheumatol 1997 Oct; 33(10): 897-9.

VASCULITA CRIOGLOBULINEMICĂ

DEFINIȚIE. Vasculita crioglobulinemică reprezintă o afecțiune a vaselor, preponderent de calibru mic (arteriole, capilare, venule), caracterizată prin depozitări vasculare de crioglobuline, inflamație leucocitoclastică și crioglobulinemie serică.

Termenul crioglobulinemie se referă la prezența în ser a uneia (crioglobulinemia monoclonală) sau a mai multor imunoglobuline (crioglobulinemia policlonală), care se precipită la temperatura mai mică de 37°C și din nou devin solubile la reascensionarea temperaturii. Acest fenomen a fost demonstrat in vitro, dar mecanismul crioprecipitării în organismul uman rămâne obscur.

ETIOLOGIE. Sinteza crioglobulinelor poate fi indusă de:

- Infecții virale (virusuri hepatice B și C; infecția citomegalovirală; virusul Epstein-Barr etc.);
- Infecții bacteriene ce produc endocardita bacteriană, glomerulonefrita poststreptococică, luesul etc.;
- Maladii autoimune (LES; poliarterita nodoasă; sindromul Sjogren etc.);
- Neoplasme (hematologice; carcinomul hepatocelular etc.);
- Toxoplasmoză;
- Sarcoidoză.

Însă, rolul relevant în etiologia vasculitei crioglobulinemice îi aparține virusului hepatic C, după ce s-a stabilit că în 40-70% cazuri această vasculită este conjugată cu VHC.

Tabelul 1

CLASIFICAREA CRIOGLOBULINELOR (după Bruet și colab., 2003)

Tipul	Tipul 1	Tipul 2	Tipul 3
Componentele	Crioglobulina monoclonală	Crioglobulina mixtă cu component monoclonal și policlonal IgG	Crioglobulina mixtă policlonală, uneori cu molecule non-imunoglobulinice (fibronectina, lipoproteidele, C3)
Imunoglobulinele, ce intră în componența crioglobulinelor.	IgM, IgG, IgA sau proteina Bens-Jhons	IgMm – IgGp IgGm – IgGp IgAm – IgGp	IgMp – IgGp IgMp – IgGp – IgAp/ fibronectina/ lipoproteide-C3

Tipul 1 (imunoglobulina monoclonală) este caracteristic dereglărilor mielo-proliferative, cum sunt mielomul multiplu și macroglobulinemia Waldenström; tipul 2 (crioglobulina esențială mixtă) se întâlnește la indivizii infectați cu virusurile Epstein-Barr, VHB, VHC și alte infecții enumerate ca factori etiologici. Tipul 3 (crioglobulina mixtă policlonală) poate fi depistat la persoanele cu maladii autoimune (LES, sindromul Sjögren), neoplasme maligne hematologice și infecții virale hepatice (VHC).

PATOGENIE. Evoluția vasculitei crioglobulinemice, indusă de virusul hepatitei C, se explică prin limfotropismul acestui virus față de limfocitele B (fig. 1). Expansiunea virusului asupra limfocitelor B se realizează prin activarea protoncogenelor antiapoptozice, ce rezultă din sinteza necontrolată a anticorpilor poli- și, mai rar, monoclonali, numite crioglobuline. Persistența virusului hepatitei C este condiția principală a acțiunii limfotropice. Se presupune că virusul în complex cu lipoproteinele serice (sau în asocierie cu alți factori, cum ar fi virusul Epstein-Barr) induce stimularea antigenică T-celulară a subpopulației celulelor B-CD5⁺ (sau B1) în ficat și măduva oaselor cu producerea de către ele a Fr IgM poli- sau monoclonale. În condiții speciale ultimele sunt capabile să se conjuge cu IgG anti-VHC, formând crioglobuline mixte tip 3 și 2 corespunzător. Există, probabil, predispunere genetică către producerea crioglobulinelor și FR monoclonal la persoanele cu polimorfismul genei imunoglobulinice 51pl Vh. Depunerea precipitatelor crioglobulinice, care, cum se cunoaște astăzi, conțin și VHC (în

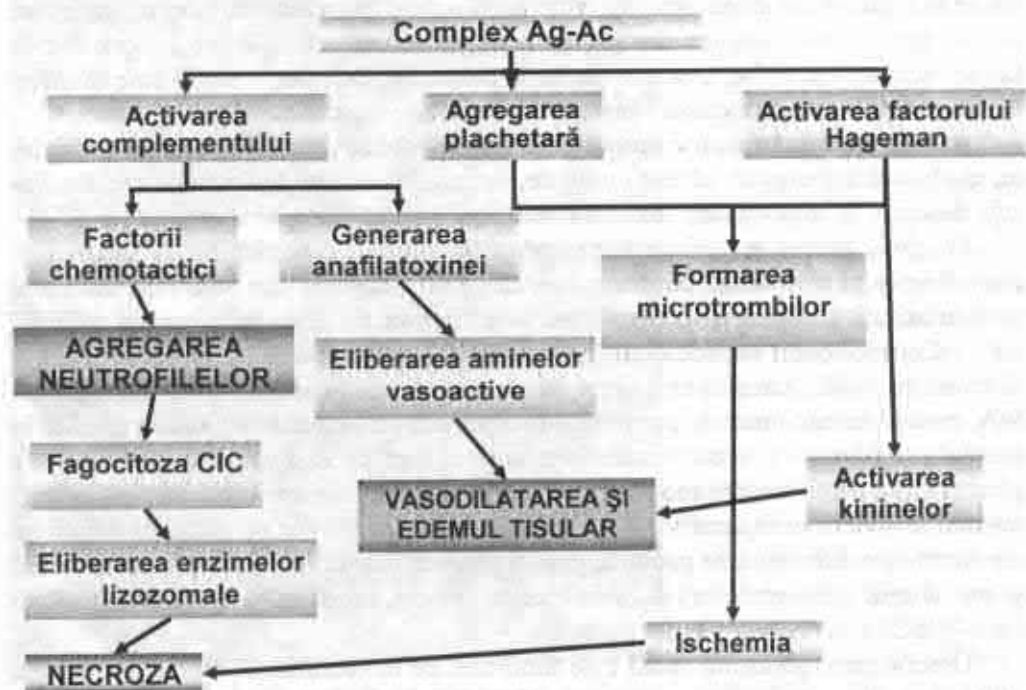


Fig. 1. Schema patogeniei vasculitei crioglobulinemice

vasele de calibru mic și mediu), se realizează prin implicarea complementului și cu dezvoltarea ulterioară a inflamației vasculare imunocomplexice de hipersensibilitate și necrotizantă (vasculita leucocitoclastică). Alți factori etiologici provoacă vasculita crioglobulinemică prin afectarea progresivă a limfocitelor B și T și perturbarea generală a răspunsului imun.

Infecțiile virale și bacteriene produc inițial sensibilizarea antigen-dependentă a organismului cu crearea anticorpilor monoclonali, iar ulterior, la persistența infecției, se dezvoltă sensibilizarea la antigenul-VHC și T-independentă cu sinteza anticorpilor circulanți policlonali, ce formează complexe antigen-anticorp tip 2 de crioglobuline. La afectarea limfotropă activă (bolile autoimune, neoplaziile hematologice, VHC persistent) se sintetizează numai imunoglobuline policlonale cu dezvoltarea crioglobulinemiei tip 3. Aceste complexe se precipită pe membranele endoteliocitelor cu inducerea activării complementului, agregării plachetare și activării factorului Hageman; pe de altă parte, provoacă eliberarea citokinelor de către celulele proinflamatorii (macrofage).

Factorul Hageman, prin activarea kininelor, produce vasodilatare și edem tisular, iar în cuplu cu agregarea plachetară induce formarea microtrombilor și dezvoltarea ischemiei vasculare și tisulare cu ulterioare necroze ale peretelui vascular și ulcere cutanate.

Activarea complementului conduce la generarea anafilatoxinei cu eliberarea de către neutrofile și alte celule proinflamatorii a aminelor vasoactive, producând vasodilatare și edem cu apariția purperei și artralgiilor. Complementul, prin intermediul factorilor chemotactici, activează agregarea neutrofilelor și, astfel, se induce fagocitoza complexelor imune (crioglobulinelor). În urma procesului de fagocitoză are loc eliberarea enzimelor lizozomale, care activ contribuie la inflamația endoteliului și necroza fibrinoidă a peretelui vascular.

Aceste modificări au loc preponderent în vasele cutanate, hepatice și articulare, evoluând în purpură, ulcere cutanate, artralgiile, hepatite autoimune etc. Procesele descrise în majoritatea cazurilor sunt întâlnite în crioglobulinemia tip 3.

Prezintă interes modificările vasculare în rinichi, care depind de tipul crioglobulinelor și evoluează conform mecanismului descris mai sus, însă cu unele particularități, în special, pentru crioglobulinemia tip 2 în asociere cu infecția VHC. Componentul monoclonal (IgMm FR) al crioglobulinemiei mixte tipul 2, asociată cu VHC, datorită existenței în partea antigen-ligandă a cross-idiotipului-WA, posedă capacitatea de conjugare încrucișată cu structurile tisulare renale, în special, cu fibronectina matrixului mezangial, fapt ce explică frecvența înaltă a glomerulonefritei membranoproliferative în crioglobulinemia mixtă tip 2 (de 3 ori mai frecvent, comparativ cu crioglobulinemia mixtă tip 3). Glomerulonefrita membranoproliferativă se produce prin formarea in situ (în spațiul subendotelial și mezangiul glomerulelor) a complexelor imune, constituite din IgM FR, IgG (anti-VHC) și antigenii VHC.

Deteriorarea țesutului renal este facilitată de dezechilibrul dintre imunitatea celulară și umorală, ce apare în urma inhibiției producerii citokinelor de tip-Th1 sub acțiunea infecției VHC și sintezei excesive a interleukinei 10.



Fig. 2. Necroză fibrinoidă ce atinge tunica medie și internă ale arterei

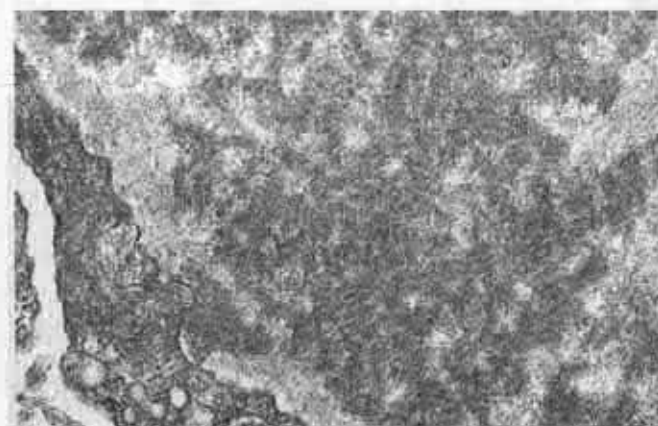
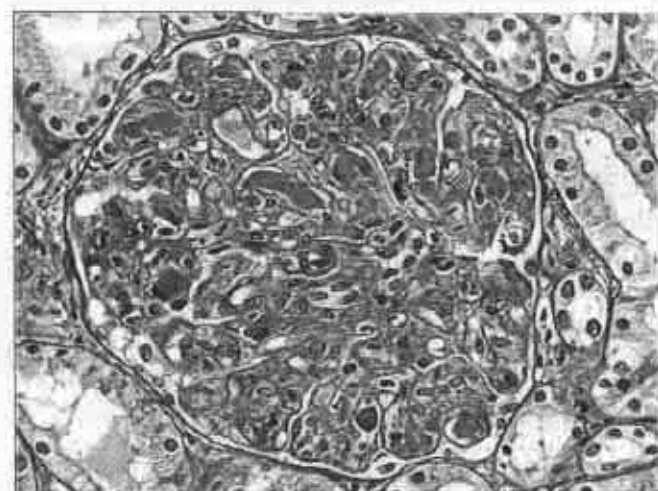


Fig. 3. Modificările renale în glomerulonefrita membranoproliferativă crioglobulinemică

Ultimele cercetări efectuate în studierea componentului T-celular în vasculitele crioglobulinemice, mai cu seamă în maladiile autoimune și mai puțin în HCV, au demonstrat activarea atât a subpopulației B-limfocitare, cât și a celei T-limfocitare. S-a depistat creșterea numărului celulelor T-helper și T-memory (CD4+, CD4+/CD45RO+), activarea celulelor-T (CD3+/HLA-DRII și celulelor IL2R+); crește esențial nivelul seric al receptorilor IL2R.

MORFOPATOLOGIE. Tabloul morfopatologic se caracterizează prin antrenarea în procesul patologic a vaselor de calibru mic, mai rar mediu (*fig. 2*). La microscopie se evidențiază regiuni segmentare de necroză fibrinoidă, ce atinge tunica medie și internă ale arterei. Aceste regiuni sunt infiltrate cu neutrofile, o parte din care au aspect fragmentat, nucleii se prezintă lipsiți de nucleocitoplasmă, fenomen denumit leucocitoclazie, care este cu mult mai expresivă în venulele postcapilare.

Modificările renale în GNMP crioglobulinemică au unele particularități, ce permit a le diferenția de GNMP idiopatică tip 1 (*fig. 3*). Aceste particularități sunt:

1. trombi intracapilari, constituiți din precipitate crioglobulinice și care au aspect structurat fibrilar sau cristaloid la microscopia electronică;
2. hipercelularitatea glomerulilor din cauza infiltrării leucocitare masive, preponderent monocitare (numărul monocitelor în stadiul acut al maladii poate atinge 80 de celule la un glomerul);
3. îngroșarea și dedublarea expresivă a membranei bazale a glomerulilor (preponderent pe contul plasării periferice a monocitelor);
4. vasculita arterelor mici și medii cu sectoare de necroză fibrinoidă și infiltrare monocitară a peretelui vascular.

Vasculita poate evolua și fără afectarea evidentă a glomerulilor, asociindu-se cu alte semne sistemice. Modificările sclerotice sunt exprimate relativ rar și se determină inconstant.

TABLOU CLINIC. Manifestările clinice includ:

- purpura palpabilă, care reprezintă semnul cel mai frecvent al acestei maladii și se localizează preponderent pe extremitățile inferioare (*fig. 4*), mai rar pe abdomen și feșe;
- poliartralgiiile migratorii, simetrice, rareori se asociază cu redoarea matinală. Sunt caracteristice durerile în articulațiile interfalangiene proximale, carpiene și genunchilor, mai rar sunt afectate articulațiile talocrurale și ale cotului;
- neuropatia periferică cu parestezii ale membrelor inferioare se instalează la majoritatea pacienților;
- fenomenul Raynaud și sindromul Sjögren sunt manifestări relativ frecvente ale vasculitei crioglobulinemice, prin care deseori debutează;
- mialgiile și atrofia musculară;
- afecțiunile hepatice și renale exprimă debutul, evoluția și prognosticul vasculitei.

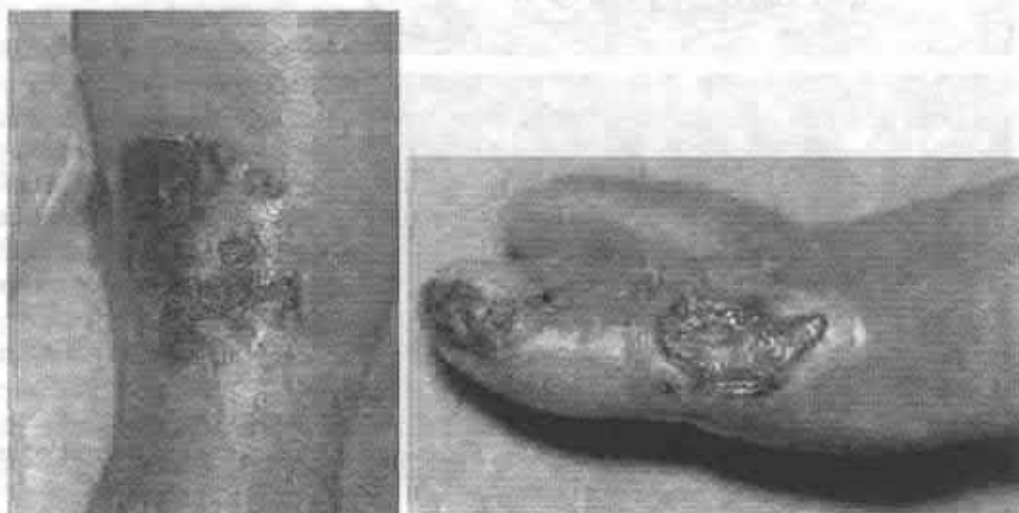


Fig. 4. Afectarea cutanată cu ulcere și dereglări ale perfuziei sanguine

Semnele clinice ale vasculitei crioglobulinemice, precum și predominarea afectării unor organe și sisteme în comparație cu alte vasculite ale vaselor mici și medii sunt prezentate în *tabelele 2-4*.

Tabelul 2

**GRADUL AFECTĂRII DIFERITOR SISTEME ȘI ORGANE
ÎN FUNCȚIE DE FORMA VASCULITEI (%)**

Organe și sisteme	Vasculita crioglobulinemică	Purpura Schonlein-Henoch	Poliangeita microscopică	Granulomatoza Wegener	Sindromul Churg-Strauss
Tegumentele	90	90	40	40	60
Rinichii	55	50	90	80	45
Pulmonii	<5	<5	50	90	70
ORL	<5	<5	35	90	50
Sistemul musculo-scheletic	70	75	60	60	50
SNC și periferic	40	10	30	50	70
Tractul gastro-intestinal	30	60	50	50	50

DIAGNOSTICUL POZITIV

Tabelul 3

**CRITERIILE DIAGNOSTICE PENTRU CRIOGLOBULINEMIA MIXTĂ
(după Ferri A, 2002)**

Criteriul	Serologic	Morfologic	Clinic
Major	<ul style="list-style-type: none"> • Crioglobuline mixte • Nivel scăzut de C4 	Vasculita leucocitoclastică	Purpură
Minor	<ul style="list-style-type: none"> • Factorul reumatoid + • VHC + • VHB + 	Infiltrate B-limfocitare clonale ale ficatului și/sau rinichilor și/sau cartilajului	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatita cronică • Glomerulonefrita membranoproliferativă • Neuropatia periferică • Ulcere cutanate
Sindromul crioglobulinemiei mixte definit:			
<p>A. Crioglobuline serice mixte (cu sau fără scăderea C4) + purpură + vasculită leucocitoclastică;</p> <p>B. Crioglobuline serice mixte (cu sau fără scăderea C4) + 2 semne clinice minore + 2 indici serologici/morfologici minori</p>			

Tabelul 4

**DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL AFECȚIUNILOR VASELOR
DE CALIBRU MIC**

	Purpura Schönlein- Henoch	Vasculita crioglobuline- mică	Poliangeita microscopică	Granulo- matoza Wegener	Sindromul Churg- Strauss
Semne și simptome ale vasculitel	+	+	+	+	+
Depozitări imune IgA dominante	+	-	-	-	-
Crioglobuline în sânge și vase	-	+	-	-	-
ANCA în sânge	-	-	+	+	+
Granulom necrotizant	-	-	-	+	+
Astm bronșic, Eozinofilie	-	-	-	-	+

TRATAMENT

Obiectivul tratamentului este eradicarea infecției (tratamentul hepatitei virale C sau B, altor infecții). Administrarea de glucocorticosteroizi, plasmafereză, medicația anticoagulantă și dezagregantă complexă se efectuează în strictă monitorizare cu activitatea infecției hepatice.

Glucocorticoizii (GC). Tratamentul pacienților începe cu doze mici: 10-15 mg prednisolon/zi. Pentru obținerea unui efect clinic evident, treptat trebuie redusă această doză cu 1/4-1/8 din pastilă după fiecare 5-7 zile, până la suspendarea totală a GC (ce nu este posibil întotdeauna) sau până la doza minimă de menținere.

Tratamentul cu preparate citostatice (metotrexat, azatioprin, ciclofosfamid) este indicat în variantele severe ale bolii. Datorită eficacității înalte și a metodei comode de administrare, metotrexatul se consideră preparatul de elecție din acest grup, fiind totodată bine tolerat în majoritatea cazurilor. De aceea, dacă nu sunt contraindicații directe, de regulă, tratamentul de fond se începe cu metotrexat în doze mici, ceea ce practic exclude problema apariției reacțiilor adverse; se administrează 7,5 - 15 mg pe săptămână într-o priză. Primele semne de ameliorare clinică apar la sfârșitul primei luni de tratament și în continuare sunt în creștere. Azatioprina după efectul său curativ este practic identică cu metotrexatul, dar nu este întotdeauna tolerată de pacienți. Ea se administrează în doză nictemerală de 2-2,5 mg/kg/corp, mai frecvent 150 mg/zi. Primele

le semne de ameliorare clinică apar peste 3-4 săptămâni. Se poate administra cyclofosfamid, care nu cedează după eficacitate, dar se folosește mai rar din cauza potențialului său oncogen și teratogen mai sporit. Dozele nictemerale inițiale ale acestui preparat constituie 100-150 mg, primele semne de ameliorare clinică înregistrându-se peste 3-4 săptămâni, care se amplifică în continuare. După stabilizarea tabloului clinic dozele nictemerale treptat se reduc, dozele de menținere constituind 75-50-25 mg/zi. De obicei, cyclofosfamidul este tolerat bine, însă în urma administrării lui crește de câteva ori riscul apariției maladiilor maligne, îndeosebi a leucemiilor și limfoamelor, inclusiv peste ani după suspendarea tratamentului.

Antiagregantele, preparate, care influențează adeziunea și agregarea trombocitelor, induse de lezarea endoteliului, inhibă formarea trombusului alb și prin aceasta ameliorează microcirculația.

Pentoxifilina (trental, agapurin, pentilin) se prescrie per os câte 600-1200 mg/zi; intravenos - 200-300 mg/zi; perfuzii cu 250-500 ml de soluție de 5% glucoză sau cu soluție fiziologică. Tratamentul durează câteva luni.

Dipiridamol (curantil, persantin) se prescrie câte 150-225 mg/zi per os sau intravenos. Tratamentul durează până la 3 luni.

Acidul acetilsalicilic (aspirina) - doze diurne moderate (250-300 mg/zi) timp de câteva luni.

Ticlopidina (ticlid) - 250-500 mg/zi, timp de câteva luni.

Reopoliglucina - câte 400 ml intravenos perfuzie peste o zi (8-12 perfuzii).

Ketanserin - blocant selectiv al 5-HT₂-receptorilor de serotonină, cu efect antispastic și dezagregant. Se indică în sindromul Raynaud în doze de 80-120 mg/zi, timp de câteva luni.

Anticoagulantele directe. Preparatele principale ale acestei grupe sunt heparina și heparinele cu masă moleculară mică (nadroparina, dalteparina, reviparina, enoxiparina). Ele se indică în cazul tendinței spre hipercoagulare, în prezența microtrombusurilor prin CIC și cantitate majoră de crioglobuline. Se administrează heparină - 5000 UI × 4 ori/zi subcutan; nadroparină - 0,3 ml, subcutan o dată pe zi. Durata tratamentului este de la 10-14 zile până la câteva luni.

Anticoagulantele indirecte. Mecanismul de acțiune al anticoagulantelor indirecte este considerat ca un antagonism direct între acestea și vitamina K.

Fenilină - 30 mg/zi, varfarină - 1-2,5 mg/zi, sincumar - 1-6 mg/zi (se administrează în doze mici).

În tratamentul cu anticoagulante se supraveghează indicii protrombinei și durata de coagulare a sângelui, timpul de sângerare.

Bibliografie

1. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP., *The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia*. *Medicine (Baltimore)*. Sep 2002; 81(5):398-409.
2. Bruet J., Frederiko H., *Cryoglobulinemia*, *Rheumatology (Oxford)*. Jun 2003;5(2):24-33;
3. Bryce AH, Kyle RA, Dispenzieri A, Gertz MA., *Natural history and therapy of 66 patients with mixed cryoglobulinemia*. *Am J Hematol*. Jul 2006;81(7):511-8.
4. De Re V, De Vita S, Sansonno D, Gasparotto D, Simula MP, Tucci FA., *Type II mixed cryoglobulinaemia as an oligo rather than a mono B-cell disorder: evidence from GeneScan and MALDI-TOF analyses*. *Rheumatology (Oxford)*. Jun 2006;45(6):685-93.
5. Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S., *Cryoglobulinemia*. In: Hochberg M, ed. *Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: Pa: Mosby; 2003:1697-1703.
6. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcha-Carrasco M, Cervera R, Font J., *Mixed cryoglobulinemia: new concepts*. *Lupus*. 2000;9(2):83-91.
7. Sansonno D, Dammacco F., *Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia and vasculitis: immune complex relations*. *Lancet Infect Dis*. Apr 2005;5(4):227-36.

PURPURA HENOC-SCHÖNLEIN

Purpura Henoch-Schönlein (PHS) reprezintă o vasculită sistemică, aseptică, de natură imună, caracterizată prin afectarea vaselor mici de tipul arteriolelor, capilarelor și venulelor postcapilare, a căror inflamație este determinată de depozitarea complexelor imune, constituite din IgA și complement, iar clinic se manifestă prin alterări hemoragice cutanate, artrite, leziuni gastrointestinale și renale.

Purpura Henoch-Schönlein a fost descrisă pentru prima dată de I.L. Schönlein în anul 1837 și apoi de E. Henoch în 1874. Boala afectează toate vârstele, dar mai frecvent copiii (3-14 ani) și adulții tineri, cu predilecție sexul masculin. Frecvența PHS este de 13,5 la 100.000 copii (Stewart și colab.).

ETIOLOGIA PHS nu este cunoscută definitiv. Sunt incriminați mai mulți factori. În ultimii ani se discută rolul virusurilor Epstein-Barr, citomegalic, virusurilor hepatotropi, adenovirusurilor ș.a. Unii autori remarcă rolul infecției bacteriene (streptococi, mai rar stafilococi, micoplasma, iersinia ș.a.).

În majoritatea cazurilor, boala evoluează după o infecție respiratorie acută, nu rareori cu titrul ASL-O crescut. Dintre alți factori se remarcă: medicamentele (antibiotice, sulfanilamide, analgină, lidocaină, cordaronul etc.). S-a constatat, de asemenea, producerea bolii după administrarea unor seruri, vaccinuri, plasmei și albuminei umane; după înțepăturile unor insecte (viespi, albine, moschite etc.); după ingerarea unor alimente (lactate, pește, zmeură, căpșune, ciocolată, citrice etc.). Nu rareori se remarcă asocierea factorilor enumerați mai sus.

Purpura Henoch-Schönlein (apreciată ca secundară) se poate întâlni în cadrul altor boli: hepatita virală și autoimună, ciroza hepatică, boli oncologice (inclusiv hematologice), boli renale, artrita reumatoidă, endocardita infecțioasă, colita ulceroasă și altele.

PATOGENIE. Purpura Henoch-Schönlein se produce prin mecanisme imune, fapt confirmat de relevarea depozitelor de complexe imune în peretele vascular. Aceste complexe imune sunt constituite din antigeni, reprezentați de factorii etiologici enumerați mai sus, anticorpi de tipul IgA și complement (C3a, C5a). Complexele imune se depun inițial între celulele endoteliale, apoi și în alte straturi ale peretelui vascular. Acest proces este amplificat de substanțele vasoactive, eliberate de mastocite, macrofage și alte celule, care dilată vasele, creând spații între celulele epiteliale, favorizând astfel depozitarea complexelor imune. Diverși factori hemotactici stimulează activitatea polinuclearelor și a macrofagelor, limfocitelor, trombocitelor, favorizând afluxul lor (în primul rând

al polinuclearelor), eliberarea de enzime lizozomale cu distrugerea țesuturilor, edem tisular și microhemoragii.

În declanșarea reacțiilor imune (aberante) participă sistemul imun celular, în special prin implicarea limfocitelor T-helper, ale IL-1, IL-2, IL-6, IFN γ , TNF α și factorului de creștere provenit din plachete (PDDGF).

Astfel, IL-1 și IL-6 stimulează interrelația limfocitelor T și B; activitatea și migrarea lor activează procoagularea. Răspunsul imun este controlat genetic, ce se confirmă prin relevarea PHG la persoanele antigen pozitive la HLA-B8, HLA-B18, HLA-BW-35. La acești bolnavi se relevă anticorpi anticelulă endotelială, reducerea activității fagocitare a macrofagelor.

În fond, PHG este consecința persistenței în circulație a complexelor imune, depozitării lor în peretele vascular ca urmare a scăderii capacității de epurare a lor de către sistemul reticuloendotelial.

În acest proces sunt implicate și unele mecanisme neimunologice (presiunea hidrostatică și activitatea fibrinolică). Presiunea hidrostatică este mai mare în regiunea membrelor inferioare și a feseilor, ceea ce creează condiții pentru depunerea complexelor imune și lezarea vaselor predominant în aceste părți ale corpului. Concomitent, scade activitatea fibrinolică, ceea ce favorizează dezvoltarea ulcerățiilor. Lezarea endoteliului activează factorul Hageman, adezivitatea și agregarea trombocitelor, creșterea coagulării și a factorilor de creștere, proliferarea miointimală și ocluzia lumenului vascular, ce determină ischemia țesuturilor respective. În continuare are loc epuizarea antitrombinei III, a verigii anticoagulante și dezvoltarea sindromului hemoragic.

MORFOPATOLOGIE. Morfopatologic, se constată o vasculită cu afectarea vaselor mici (arteriolelor, capilarelor și venulelor postcapilare), predominant în stratul superior al dermului, în intestin și rinichi. În faza acută, în peretele vascular se relevă un infiltrat polimorfonuclear și resturi nucleare ale leucocitelor distruse (praf nuclear). Acest fenomen este numit leucocitoclazie, iar vasculita – leucocitoclastică.

În faza cronică a vasculitei predomină infiltrația mononucleară. Prin metoda imunofluorescentă în capilarele dermice și glomerulare se determină depozite de IG-A și complement (C3). Afectarea renală variază de la leziuni locale până la glomerulonefrită proliferativă necrozantă.

TABLOU CLINIC. Debutul bolii este acut, mai rar subacut sau insidios, de obicei, după unele infecții respiratorii acute, amigdalite, ingestia unor medicamente sau alimente.

Purpura Henoch-Schönlein se caracterizează prin următoarele sindroame clinice: tegumentar (purpură), articular (artrită), abdominal (manifestări gastro-intestinale) și renal (glomerulonefrită). În proces pot fi implicate și alte organe: pulmonii, cordul, sistemul nervos central. Există și forme mixte.

Febra și purpura palpabilă (fig. 1) sunt primele semne ale bolii. Purpura reprezintă expresia tegumentară a lezării vaselor sangvine, exsudării proteice și extravazării focale a hematiilor. Erupțiile purpurice sunt localizate preponderent pe membrele inferioare, fese, partea inferioară a trunchiului. Purpura reprezintă erupții hemoragice (peteșii) palpabile (slab proeminente pe suprafața pielii), la vetropresiune nu dispar, rareori sunt asociate de prurit. În câteva zile, purpura devine palidă și dispare, lăsând urme hiperpigmentate. În multe cazuri ea recidivează în valuri succesive. Durata unui val este de 1-4 săptămâni, iar hiperpigmentarea după dispariția purperei durează 2-3 luni. În alte cazuri purpura se transformă în ulceratii necrotizante. Purpura niciodată nu apare pe față. Ea poate apărea pe extremitățile superioare, testicule, articulații.

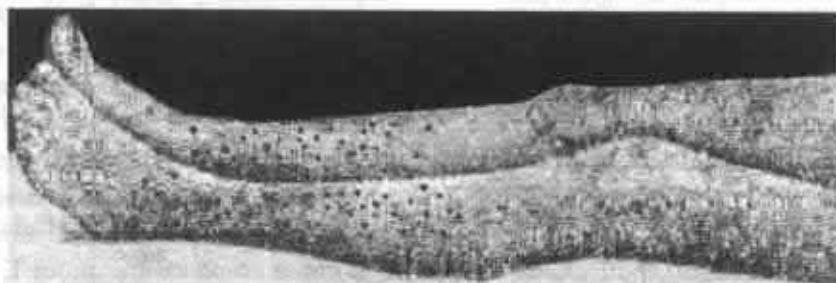


Fig. 1. Purpura Henoch-Schönlein

Sindromul articular se întâlnește mai rar, comparativ cu cel tegumentar (la 60-90% dintre bolnavi), manifestându-se prin artralgiile sau artrite cu edem periarticular, mai rar sinovită. Sunt afectate, de obicei, articulațiile mari ale membrelor inferioare. Artrita este simetrică, apare simultan cu sindromul cutanat și numai în 25% debutează izolat. Artralgiile și artrita durează 7-10 zile și dispar fără sechele. Manifestările musculare sunt reprezentate de mialgii.

Sindromul abdominal (digestiv) se întâlnește la 60% dintre bolnavi, mai frecvent la copii și este condiționat de hemoragiile din peretele intestinal, peritoneu sau mezenter, exprimându-se prin dureri abdominale, greață, vomă, hemoragii digestive, rareori - perforație intestinală, cu sindrom de abdomen acut. În caz de hemoragii gastrointestinale apare hematemeza sau melena, care sunt expresia eroziunilor sau ulcerelor gastrointestinale. Durerile nu au o localizare fixă, pot fi migratoare. Se pot depista și alte complicații digestive: infarct al peretelui gastro-intestinal, ocluzii intestinale, pancreonecroză.

Sindromul renal se remarcă la 20-70% dintre bolnavi, apare cu 1-3 săptămâni după purpură și, mult mai rar, înaintea ei sau la recidivarea acesteia. Sindromul renal se manifestă prin glomerulonefrită acută, subacută sau cronică.

Morfopatologic, glomerulonefrita poate fi: proliferativă difuză endo- sau extracapilară, mezangială focală sau segmentară și, mai rar, extracapilară prin semilune.

De subliniat că o parte din pacienți au semne clinice minime, ce nu sunt detectate.

Expresia leziunilor renale este proteinuria, micro- sau macrohematuria, cilindruria, edemele, sindromul nefrotic, hipertensiunea arterială. Tratamentul nu întotdeauna este eficient. În aceste cazuri apare insuficiența renală, care trece în cronică cu consecințele respective.

Biopsia renală confirmă tipul și gradul leziunilor renale, permite selectarea tratamentului corect și aprecierea prognosticului.

Pulmonii sunt afectați rar. Semnele clinice sunt determinate de capilarita septurilor interalveolare și hemoragiile intraalveolare.

Sindromul pulmonar se manifestă prin tuse cu expectorații neînsemnate, uneori hemoptizie, dispnee, care poate progresa foarte rapid. La auscultație, respirația este diminuată, se auscultă raluri buloase sau crepitante.

Examenul radiologic relevă infiltrate multiple de diverse dimensiuni, preponderent în ariile medii și inferioare ale pulmonilor.

Afectările cardiace sunt, de asemenea, rare. Sunt determinate de lezarea sistemului coronarian, sunt reversibile și se exprimă prin semne de ischemie a miocardului. Obiectiv, se determină atenuarea zgomotelor cardiace și aritmii (mai frecvent extrasistolii); pe ECG se observă micșorarea amplitudinii undei T, tulburări de conducere, aritmii.

Sistemul nervos. Semne de lezare a sistemului nervos se detectează la 1-8% dintre pacienți, exprimate prin manifestări psihice (astenie, labilitate psihoemoțională, dereglări de somn) și neurologice (cefalee, convulsii, accidente vasculare cerebrale, edem cerebral, semne de meningism, polineurite periferice).

Este posibilă afectarea altor organe interne.

CLASIFICARE. Există următoarele forme evolutive ale PHS: fulminantă, acută, subacută și cronică.

Purpura fulminantă se caracterizează prin debut fulgerător cu apariția tuturor sindroamelor principale ale bolii. Evoluția este gravă, bolnavul poate deceda în câteva zile, de regulă, de complicații trombohemoragice.

PHS acută apare brusc, uneori pe neobservate, dar are un prognostic mai favorabil, finalizându-se cu dispariția tuturor simptomelor în timp de câteva luni sau trece într-o formă recidivantă.

PHS subacută se caracterizează printr-o evoluție mai lentă, cu apariția sindroamelor principale timp de 1-2 ani. Evoluția bolii este recidivantă.

PHS cronică are, de asemenea, o evoluție recidivantă, însă remisiunile sunt îndelungate (uneori până la câțiva ani).

Clasificarea criteriilor de diagnostic ale PHS este reprezentată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC AL PHS (ARA, 1990)

Numărul criteriului	Criteriul	Semne clinice
1	Purpura cutanată	Purpura hemoragică palpabilă fără trombocitopenie
2	Vârsta bolnavului la debutul bolii este până la 20 de ani	Vârsta bolnavului la momentul primelor simptome ale bolii este până la 20 de ani
3	Existența simptomelor intestinale (colica)	Dureri difuze abdominale care apar după ingestia alimentelor cu diaree hemoragică
4	Depistarea polinuclearelor (granulocitelor) în vasele sangvine prin biopsia țesuturilor	Depistarea polinuclearelor în perețele arteriolelor și venulelor

Notă: Prezența a 2 criterii confirmă diagnosticul de PHS. Sensibilitatea a două și mai multe criterii constituie 87,1%, specificitatea – 87,7%.

Activitatea PHS este apreciată în modul următor (Papaian A.V.,1998):

- **Gradul I (activitate minimă)** – starea generală a pacientului este satisfăcătoare, se remarcă subfebrilitate, sindromul tegumentar, artralгии, afecțiunile viscerale lipsesc, VSH <20 mm/oră;
- **Gradul – II (activitate moderată)** – starea bolnavului este de gravitate medie, cu subfebrilitate sau febră înaltă, sindrom tegumentar, artralгии și artrite, este prezent sindromul abdominal, leucocitoză ($10 \times 10^{10}/l$), deviere spre stânga în formula leucocitară, uneori eozinofilie, VSH >20 mm/oră.
- **Gradul III (activitate maximă, înaltă)** - starea bolnavului este gravă, purpura tegumentară este complicată cu necroze, este prezent sindromul articular, abdominal, renal, pot exista și alte leziuni viscerale, leucocitoză $>10 \cdot 10^{10}/l$, VSH > 40 mm/oră.

EXPLORĂRI PARACLINICE. Examenul morfologic al sângelui remarcă leucocitoză, deviere spre stânga în formula leucocitară, uneori eozinofilia, trombocitoză, crește VSH. Leucocitoza și VSH corelează cu gradul de activitate al bolii. La pacienții cu sindrom renal sau hemoragii se remarcă anemia.

1. **Explorarea homeostazei** relevă următoarele modificări: reducerea timpului și duratei de coagulare a sângelui, scade antitrombina-III, crește fibrinogenul, numărul trombocitelor și capacitatea lor de adezie și agregare.

2. **În urină** se poate depista proteinurie, hematurie, cilindurie.

3. **În serul sangvin** se remarcă creșterea fibrinogenului, hepatoglobinei, acizilor sialici, α 2 și γ - globulinelor.

4. În **statusul imun** se constată: micșorarea numărului de limfocite T, inclusiv a T-supresoarelor, crește numărul limfocitelor T-helperi, crește concentrația serică a IgG, a complexelor imune circulante (CIC); se depistează crioglobuline (în 30-40% dintre cazuri), anticorpi antifosfolipidici (40%), anticorpi antiendoteliali (15%).

Investigații endoscopice. Esofagogastroduodenoscopia și colonoscopia relevă edemațierea, hiperemia și eroziuni sau ulcerații ale mucoasei tubului digestiv, hemoragii și perforații.

Pe ECG se detectează micșorarea amplitudinii undei T, aritmii cardiace.

Biopsia tegumentului, mucoasei tubului digestiv sau a rinichilor evidențiază afectarea arteriolelor, capilarelor și venulelor postcapilare (vezi capitolul morfopatologie).

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC. Evoluția PHS poate fi diversă (cu exacerbări și remisiuni). În unele cazuri remisiunile sunt spontane și pacienții nu necesită tratament. În alte cazuri tratamentul nu este eficient, purpura frecvent recidivează, evoluează cu sindroame viscerale severe, în special renale și cerebrovasculare. Apare hipertensiunea arterială malignă, insuficiența renală, hemoragiile și perforații intestinale cu un prognostic nefavorabil. Cauzele deceselor pot fi: hemoragiile și perforațiile gastrointestinale, pancreonecroza, insuficiența renală, accidentele cerebrale, asocierea pneumoniilor bacteriene, sindromului CID.

Purpura tegumentară are o evoluție benignă și în mare parte nu necesită tratament.

TRATAMENT. Regimul pacienților, de obicei, este liber, cu excepția cazurilor când boala evoluează cu afectări viscerale și complicații.

Alimentarea pacienților prevede excluderea produselor ce ar provoca exacerbarea bolii.

Tuturor pacienților li se recomandă asanarea focarelor de infecție.

Tratamentul de bază al tuturor formelor de PHS constă în indicarea unui tratament anticoagulant cu heparină, nodroparină etc. **Heparina** se prescrie câte 300-400 UI/kg/corp/zi în 4 prize, i/v, perfuzie sau subcutan în regiunea abdomenului.

Nadroparina (fraxiparină) se administrează 0,3 ml sau 0,6 ml o dată pe zi. Tratamentul anticoagulant durează în medie 7-10 zile, uneori mai mult. Concomitent se administrează plasmă proaspăt congelată (250 ml) timp de 3-5 zile.

Tratamentul cu AINS este puțin efektiv și poate fi recomandat numai în formele tegumentare sau articulare.

Formele PHS cu activitate înaltă, fulminante, cu afecțiuni viscerale, cum ar fi glomerulonefrita, sunt tratate cu **glucocorticosteroizi** în doze adecvate gradului de activitate timp de 10-25 zile. Concomitent se administrează imunodepresive **citostatice** (ciclofosfan, azatioprin (150-200 mg/zi).

Cu scopul eliminării CIC și a crioglobulinelor se recomandă **plasmafereza** (3-5 ședințe). Tratamentul cu anticorpi antimonoclonali este o metodă în curs de studiere.

Bibliografie

1. Babiuc C., Popa S., Juc V., *Purpura Shönlein-Henoch. Instruirea specialiștilor pentru asistență medicală primară*. Materialele conf. internaționale. Chișinău, 2003.
2. Ciobanu V., Ionescu R., *Vasculitele*. În "Tratat de Medicină internă", Reumatologie, V. II., sub redacția R. Păun., București, 1999.
3. Callen J., *Cutaneous Vasculites in Rheumatology*, ed. John H. Klippel Paul A. Dieppe, Ed. Mosby, 1994, 6.
4. De Groot K et al., *Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 2461-2469
5. Dillon MJ, Ansell BM, *Vasculitis in children and adolescents*. *Rheum Dis Clin North Am* 2006, 21:1115-1136.
6. Ionescu R., *Esențialul în reumatologie*. București, 2007, 680 p.
7. Dillon MJ, Ansell BM, *Vasculitis in children and adolescents*. *Rheum Dis Clin North Am* 2006, 21:1115-1136.
8. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al., *Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference*. *Arthritis Rheum* 2005, 37:187-192.
9. Lamprecht P., *Off balance. T-cells in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides*. *Clin Exp Immunol*, 2005, 141: 201-210
10. Lippel H., *Primar on the Rheumatic Diseases*-Edition 12, 2005.
11. Мухин Н. А. и др., *Системные сосудистые пурпуры—клинико-этиологические варианты*. ж.Вестник Российской Академии Медицинских Наук, 2001, №-1, с.31-35.
12. Насонов Е. Л., Шилкина Н. П., Баранов А. А., *Лечение больных с системными васкулитами*. *Терапевтический архив*, N-7, 1998, с. 15-18.
13. Насонова В. А., Насонов Е. Л., *Рабочая классификация и номенклатура ревматических болезней*. В «Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний». М., 2003.
14. Шилкина Н. П., *Системные васкулиты как междисциплинарная проблема*. *Клиническая медицина*, 2004, №-11, с. 50-53.

TROMBANGEITA OBLITERANTĂ (BOALA BUERGER)

Trombangeita obliterantă este o boală vasculară ocluzivă, inflamator proliferativă, ce afectează segmentar arterele și venele mici și medii ale extremităților inferioare și superioare. Pot fi afectate și vasele cerebrale sau coronare. Boala asociază manifestări de ischemie arterială cronică cu episoade recurente de tromboflebită superficială. Patogenic intervine obstrucția progresivă organică a arterelor musculare de calibru mic și mediu și vasoconstricția prin hipertensiune simpatică (factor funcțional).

ETIOPATOGENIE. Cauza bolii este necunoscută. Predominanța sexului masculin este aproape exclusivă, numai 1% dintre bolnavi fiind femei. Debutul bolii este între 20 și 40 de ani, vârsta tânără a bolnavilor constituind un criteriu esențial de diagnostic diferențial cu ateroscleroza obliterantă.

Incidența mai mare a bolii la populațiile orientale și asiatice, ca și prevalența mai mare la acești pacienți a antigenilor HLA-B5 și HLA-A9, sugerează existența unei predispoziții genetice.

Tutunul joacă un rol indiscutabil, întrucât 99% dintre bolnavi sunt sau au fost fumători. Nu este stabilit exact mecanismul prin care acționează tutunul; se presupune efectul toxic al monoxidului de carbon asupra peretelui arterial; efectul vasoconstrictor intens și prelungit al nicotinei; mecanismul de hipersensibilizare la tutun. Abandonarea fumatului poate încetini și chiar opri progresarea trombangeitei, și invers, reluarea sa antrenează acutizarea bolii. Având în vedere, însă, numărul total mare de fumători în populația generală și numărul relativ redus dintre aceștia care dezvoltă trombangeita, probabil fumatul este numai un factor contribuitor important, și nu un factor etiologic.

Modificările coagulabilității sangvine au și ele un rol important. La bolnavii cu trombangeită au fost constatate modificări biologice, ce determină hipercoagulabilitate: creșterea fibrinogenului, scăderea activității fibrinolitice; însă acestea ar putea fi secundare unor procese imunologice în cadrul bolii. În ultimul timp se vorbește despre rolul proceselor imunologice de autoîntreținere. Leziunea anatomopatologică primară constă în degenerescența fibrinoidă și modificări mucoide ale colagenului. Ca reacție la aceste modificări se declanșează un proces inflamator proliferativ nespecific, ce interesează arterele de calibru mic și mediu, venele superficiale, vasele limfatice, vasa vasorum și țesuturile înconjurătoare (perivascularită cu înglobarea formațiunilor nervoase). Aspectul este de panangeită segmentară. Ocluzia lumenului arterial este determinată de proliferarea celulelor migratoare.

Modificarea fiziopatologică cea mai importantă este alterarea locală a fluxului arterial la nivelul membrelor, în special în segmentul distal, produsă de obstrucția organică arterială, la care se asociază spasmul arterial (claudicație intermitentă). Fenomenele vasospastice de tipul Raynaud se pot întâlni la aproape 1/2 dintre bolnavi. O eventuală tromboflebită asociată agravează tulburările circulatorii.

Progresiunea rapidă a bolii se localizează pe vase mici, preîntâmpinată, deseori, dezvoltarea colateralelor care ar compensa ischemia tisulară generată de ocluzie arterială. Acest fenomen se produce prin evoluția în pusee succesive de ischemie arterială distală, care determină deseori necroza tisulară (gangrena).

Secundar ischemiei cronice tisulare a membrelor pot apărea tulburări trofice cutanate, atrofii musculare, osteoporoză și semne de nevroză ischemică.

MORFOPATOLOGIE. Modificările morfopatologice în trombangeită diferă de cele întâlnite în alte boli vasculare și au câteva caracteristici specifice. Afectarea vasculară este predominantă la nivelul extremităților, mai ales la cele inferioare; determinările vasculare viscerale sunt mult mai rare și tardive. Boala debutează la nivelul arterelor de calibru mic sau mediu, care pot fi singure afectate (arterele tibiale, radiale, plantare, palmare); arterele mari (femorale și brahiale) rămân, de regulă, endemice, cu excepția formelor de boală severă și progresivă.

Afectarea venoasă, de asemenea, pe venele de calibru mediu și mic, este mai puțin frecventă, decât cea arterială. Leziunea vasculară este de tip inflamator: panarterită sau panflebită cu tromboză asociată, dar fără necroza peretelui vascular afectat.

Microscopic, leziunile evoluează în 3 stadii: stadiul acut (cel mai caracteristic), subacut (de regresivitate) și cronic. Caracteristice sunt proliferarea endoteliului și infiltrarea tunicilor vasculare cu limfocite și fibroblaști. În stadiul acut se pot depista și celule gigante. Proliferarea endoteliului și infiltrarea intimei cu limfocite reduc lumenul vasului. Obstrucția finală este realizată printr-o tromboză, considerată specifică. La etapele tardive ale bolii, când domină leziunile fibroase, procesul patologic este greu de diferențiat de ateroscleroza obliterantă.

TABLOUL CLINIC se caracterizează prin semne de ischemie periferică a membrelor inferioare, cu aspect de claudicație intermitentă sau dureri de decubit nocturne, atestate la bărbați sub 40 de ani, fumători pasionați. Claudicația apare, de obicei, în regiunea inferioară a gambelor și la picioare sau antebrățe și mâini (în regiunile distale ale membrelor). Durerile de repaus sunt relativ precoce și au, de asemenea, localizare distală. Modificările de colorație și temperatură cutanată însoțesc ischemia relativ severă și sunt asemănătoare cu cele din arteriopatia obstructivă. Ele sunt situate distal și inițial numai la nivelul degetelor sau al piciorului.

Tulburările trofice de origine ischemică pot apărea relativ precoce, sub aspectul ulcerațiilor sau gangrenei limitate. Ulcerațiile se localizează pe vârful degetelor sau interdigital, sunt dureroase, se extind adesea în profunzime și se asociază

cu infecție secundară. Leziunile pot să apară spontan, dar în $\frac{1}{2}$ de cazuri sunt precedate de traumatisme mecanice, chimice sau termice. Gangrena se produce, de asemenea, inițial distal. Ea variază ca întindere de la o zonă necrotică la degete sau gangrena piciorului, până la o gangrenă a gambei. Atingerea concomitentă a membrelor superioare este destul de frecventă și adesea asimptomatică. Ischemia intermitentă sau persistentă este, de asemenea, distală. Uneori leziunile vasculare se exprimă prin sindromul Raynaud. Pulsul este normal la a. brahială și poplitee, dar este diminuat sau absent la radială, ulnară și/sau tibială.

Așadar, examenul arterelor periferice relevă permeabilitatea vaselor mari (femorale, poplitee, brahiale etc.), dar abolirea pulsațiilor la pedioase și/sau tibiale posterioare, sau la alte artere distale. Prezența altor determinări patologice arteriale (cerebrale, coronare, renale, mezenterice) sau a mai multor factori de risc pentru ateroscleroză pledează pentru existența unei arteriopatii obliterante aterosclerotice.

La 40-50% dintre bolnavi o flebită superficială, frecvent cu caracter migrator, precede sau însoțește manifestările de ischemie periferică. Flebita este localizată, de obicei, la gambe, este segmentară, superficială și nu cuprinde axul nervos profund.

EXAMENUL PARACLINIC. Probele de laborator semnaleză leucocitoză, creșterea VSH, scăderea activității fibrinolitice a sângelui, creșterea fibrinogenului, protrombinei; în puseele evolutive α_2 - și γ -globulinele au valori mari, catecolaminele serice sunt crescute.

Metodele speciale de diagnostic paraclinic sunt uneori necesare pentru evaluarea stadiului și extensiei trombangeitei obliterante. Ele sunt în linii mari cele folosite în diagnosticul aterosclerozei obliterante a membrelor. Studiarea indicilor oscilometrici denotă micșorare în segmentele afectate.

Examenul Doppler permite relevarea neinvazivă a reducerii fluxului arterial prin arterele distale

Arteriografia, utilizată în cazurile care pun probleme speciale de tratament chirurgical, determină elemente semnificative, diferite de cele întâlnite în ateroscleroza obliterantă: îngustarea endoarterială și tromboza de întindere variabilă, începând adeseori la periferie; leziuni obstructive alternând cu semnele strict normale de vas; aspect normal al vaselor mari (aorta, artera iliacă, femurală); aspect tipic "în tirbușon" al colateralelor în jurul zonei de obstrucție. Arteriografia evidențiază afectarea vaselor de calibru mic și mediu. Colateralele sunt reduse la număr și calibru, subțiri, "filiforme și se pierd în ploaie".

De regulă, arteriografia nu este recomandată ca explorare de rutină în trombangeita obliterantă, deoarece rareori furnizează informații ce nu pot fi obținute prin examenul clinic și explorarea Doppler.

Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie și examen morfofopatologic al vaselor afectate.

DIAGNOSTICUL POZITIV de trombangeită obliterantă se bazează, de regulă, pe date clinice: bărbat, până la 40 de ani, fumător, fără alți factori de risc

(pentru ateroscleroză); manifestări de boală ocluzivă arterială distală de arterele poplitee și istoric de tromboflebite superficiale; semne de ischemie cronică la unul sau la mai multe degete ale mâinii, asociate sau nu cu sindrom Raynaud.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL include arteriopatia obliterantă aterosclerotică, tromboza arterială idiopatică, emboliile arteriale și unele vasculite cu determinări periferice. Diferențierea acestor afecțiuni de trombangeita obliterantă se face de fapt pe datele clinice, rareori fiind necesare explorări complexe (arteriografie, modificări imunologice, examen histologic al arterelor periferice).

EVOLUȚIE, PROGNOSTIC. Leziunile arteriale din trombangeită, odată instalate, determină ischemie cronică, rareori reversibilă. Ele au o mare tendință la recurență, perioadele de activitate ale bolii alternând cu perioadele de acalmie. Formele de boală subacută evoluează, însă, fără faze de remisiune.

Evoluția clinică este foarte afectată de continuarea fumatului, care agravează ischemia arterială, favorizând producerea ulcerărilor sau chiar a gangrenei. În timp – după vârsta de 40-50 de ani – pot apărea și determinări vasculare aterosclerotice, greu de diferențiat de extensia trombangeitei obliterante, care se produce foarte rar la trunchiurile arteriale mari.

TRATAMENTUL trombangeitei obliterante este, în linii generale, asemănător celui al aterosclerozei obliterante a membrelor. El are drept obiectiv stagnarea evoluției bolii și ameliorarea fluxului sangvin în regiunea afectată. Abandonarea fumatului este cea mai importantă măsură pentru stabilizarea bolii.

Tratamentul are indicații și rezultate limitate. Folosirea vasodilatatoarelor clasice (tolazolină, papaverină, acidul nicotinic) trebuie mai totdeauna încercată, în speranța accelerării dezvoltării circulației colaterale și ameliorării condițiilor hemoreologice. Tratamentul anticoagulant pe termen lung ar putea fi teoretic util, dar eficacitatea sa nu a fost confirmată statistic. Indicațiile tratamentului anticoagulant (inițial cu heparine și apoi cu medicație antivitaminică K) includ: trombozele viscerale, eventual tromboflebitele superficiale cu evoluție extensivă acută-subacută a bolii.

Corticosteroizii au fost sugerați ca alternativă terapeutică pentru trombangeită, plecând de la prezumția că boala reprezintă un fenomen de hipersensibilizare a vaselor afectate. Rezultatele comunicate până în prezent nu au raportat ameliorarea semnificativă a evoluției bolii. Aceasta, însă, nu înseamnă că trebuie renunțat la un tratament imunosupresiv. În unele cazuri acest tratament (corticosteroizi, citostatice) este efectiv.

Tratamentul chirurgical. Simpatectomia regională reprezintă procedeul chirurgical de elecție pentru tratamentul formelor avansate de trombangeită obliterantă, cu ischemie de repaus sau/și ulcerății limitate. Intervenția trebuie efectuată cât mai departe de episodul acut, inflamator al bolii. Ea nu are indicații în formele medii de boală sau în cazurile avansate cu gangrenă importantă.

Când gangrena este limitată, se poate încerca simpatectomia înainte de amputație. Rezecția leziunilor necrotice sau amputațiile limitate, economicoase (de falange, degete) trebuie încercate, înainte de a decide o eventuală amputație a

gambei. Necesarul de amputație atinge 6% pentru degete și 13% pentru picior și este mai mare decât la bolnavii cu arteriopatie obliterantă aterosclerotică.

Procedeele moderne de repermeabilizare vasculară, reconstrucție arterială, sunt de excepție indicate în trombangeita obliterantă, din cauza localizărilor distale ale leziunilor.

Bibliografie

1. Bacon P. A., *Vasculitis – then and now//The vasculitis/* Ed.B.M.Absell et al.- London,1996,p.4-20.
2. De Groot K et al., *Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.* Arthritis Rheum ,2005,52: 2461-2469
3. Iagaru N., *Reumatologie pediatrică.* București, 2004, 315 p.
4. Kitridou R.I., *Vasculitis and related disorders.* In “Diagnostic and management of rheumatic diseases” 2 nd. Ed.Katz, Lippincott,1990.
5. Popescu E., Ionescu R., *Vasculite,* În “Compendiu de Reumatologie” ed.a III-a, d.Tehnica,1999.
6. Slot MC et al., *A positive PR3-ANCA titer at switch to azathioprine therapy is associated with a disquieting relapse rate in ANCA-related vasculitis.* Arthritis Rheum, 2004,51: 269-273
7. Weyand CM and Goronzy JJ, *Medium- and large-vessel vasculitis.* N Engl J Med, 2003,9: 160-169
8. Мазуров В. И., Зоткин Е. Г., *Системные васкулиты.* Клиническая ревматология., под ред. Мазурова В. И., Санкт-Петербург, 2001, с. 317-319.
9. Насонов Е. Л., *Патогенетические механизмы системных васкулитов.* Врач, 2000, №-5, с. 14.
10. Шилкина Н. П., *Дискуссионные проблемы системных васкулитов.* Терапевтический архив, 2001, №-5, с. 48-52.

ARTERITA TEMPORALĂ

Arterita temporală (AT) este o vasculită sistemică cu lezarea preponderentă a arterelor craniene de tipul vasculitei granulomatoase (cu granuloame din celule gigante polinucleare).

Deși boala se cunoștea deja în sec. X, abia în 1890 a fost descrisă pe larg de J. Hutchinson, iar termenul de AT a fost propus în 1932 de B.Horton, după care i s-a atribuit denumirea de "boala Horton-Magot-Brown". Autorii au considerat acest sindrom ca o manifestare locală a unei boli sistemice necunoscute. Tabloul patohistologic caracteristic i-a permis lui J.Gilmour să specifice boala ca arterită gigantocelulară.

Incidența variază de la 0,49 la 16,8 cazuri la 100.000 de locuitori la vârsta de peste 50 ani. Mai frecvent se îmbolnăvesc femeile. Boala decurge, de obicei, cronic, recidivant, cu proces inflamator în arterele temporale, occipitale, retiniene, maxilare și, mai rar, în alte zone topografice.

Pot fi afectate arterele mari, ca aorta și ramificările ei (arterele coronare – 42%, arterele renale – 32%).

Nu este caracteristică afectarea capilarelor și venelor. Foarte rar sunt afectate organele interne, pielea, mușchii. Destul de frecvent se asociază cu polimialgia reumatismală.

ETIOLOGIA nu se cunoaște. Unii savanți o consideră infecțioasă-alergică, dependentă de un focar de infecție bacteriană, alții presupun influența infecției virale sau aterosclerozei. Rolul predispoziției ereditare, de asemenea, rămâne neclar. Există ipoteza unui factor predispozant genetic în apariția acestei arterite, bazată pe prevalența geografică și rasială variabilă și a unor forme familiale rare. Mai mulți cercetători au căutat o eventuală asociere între arterita gigantocelulară și AgHLA. Primii care au studiat importanța AgHLA DR4 în afecțiunile însoțite de arterita gigantocelulară au fost Barrier și colab. (1981-1984); Calamia și colab. (1982); Lowenstein și colab., Armstrong și colab. (1983); Hausen și colab. (1985). Toți au găsit în AT (confirmată prin biopsie), în pseudopoliarterita reumatismală (cu biopsie negativă) și în asocierea acestor sindroame, o creștere semnificativă a grupei HLA DR4. În urma studiului efectuat asupra a 99 persoane (68 femei și 31 bărbați) între 51-87 ani autorii confirmă asocierea preferențială a AT cu AgHLA DR4.

PATOGENIE. Mecanismele patogenice încă n-au fost elucidate definitiv, dar nu există dubii asupra caracterului imunopatologic al leziunilor arteriale. Depunerea extra- și intracapilară a imunoglobulinelor (Ig) și complementului (C) se depistează frecvent în biopțiile arterei temporale. Un studiu mai amănunțit s-a

efectuat asupra anticorpilor antineutrofile citoplasmatici (AANC). Aceștia sunt autoanticorpi specifici către proteinele citoplasmatică ale neutrofilelor și monocitelor. Hiperproducția AANC în afecțiunile omului a fost depistată de curând și se folosește pe larg în diagnosticul și aprecierea caracterului evoluției afecțiunii la bolnavii cu vasculite sistemice, inclusiv cu boala Horton.

MORFOPATOLOGIE. Procesul se localizează în tunica medie a vaselor elastice de tip muscular. La examenul histologic al arterelor temporale se determină celule gigantice de tip Langhans, focare de necroză a tunicii medii, degenerescența membranelor elastice, infiltrația celulară cu celule plasmatică, fibroblaști, histiocyte, eozinofile. Lumenul arterelor este obliterat complet sau obturat cu trombi organizați și recanalizați. Procesul se termină cu sclerozarea vaselor, însoțită de deformare vulgară, stenozarea lumenului până la obliterarea completă pe contul dezvoltării țesutului granulos. Se presupune că structura de bază spre care se îndreaptă reacția imunopatologică este tunica elastică, iar fragmentele fibrelor elastice distruse sunt fagocitate de histiocyte. Se știe că implantarea țesutului elastic heterogen în țesutul subcutan duce la apariția granuloamelor, care conțin multe celule gigante și la distrugerea enzimatică treptată a acestui țesut.

TABLOU CLINIC. Arterita temporală rar decurge ca o patologie izolată. De obicei, tabloul clinic evoluează cu sindroame apărute concomitent:

1. sindromul leziunilor arterelor coronariene și oftalmice;
2. semne generale ale bolii;
3. polimialgia reumatismală;
4. sindromul croșei aortei și sindromul leziunilor arterelor de calibrul mediu cu localizare extracraniană.

Varianta clasică include leziunile arterelor craniene, preponderent ale arterelor temporale și ale arterelor oftalmice. Debutul tipic se caracterizează prin predominarea, în primele zile și săptămâni, a simptomelor generale ale bolii și apariția, mai târziu, a simptomelor locale. Durerile sunt permanente, mai mult sau mai puțin difuze și intense, uneori - chinuitoare cu antrenarea regiunii temporale unilaterale sau bilaterale. Durerile pot fi determinate și de masticăție sau deschiderea largă a gurii și sunt însoțite uneori de tremor sau senzația de întindere a mușchilor masețteri. Palparea regiunilor, unde se depistează cefaleea, este mereu dureroasă. Mai frecvent durerile apar pe traiectul trunchiului arterelor temporale și al ramurilor frontale și parietale. Ele se pot îngroșa și se conturează bine sub piele. Durerile în regiunea craniană cu timpul pot să dispară, uneori definitiv, fără tratament. Pulsul pe artera afectată diminuează sau dispare. Semnele generale se întâlnesc la fiecare bolnav: febra, anorexia, reducerea masei corporale, slăbiciunea generală, depresia, majorarea bruscă a VSH, scăderea Hb. Febra apare printre primele semne și, de obicei, recidivele bolii încep din nou cu febră.

Mai rar decât artera temporală sunt lezate alte ramuri ale arterelor carotide externe, din cauza cărora apar dureri în cavitatea bucală sau în faringe; se percepe pierderea gustului și chiar necroza limbii, zgomot în urechi sau hipoacuzie. La

48-50% dintre bolnavii cu AT se determină polimialgie reumatismală. Ea poate fi un semn incipient, care apare odată cu alte manifestări sau mai târziu. Mulți autori consideră polimialgia reumatismală un semn al arteritei manifeste sau ascunse.

Majorarea VSH depinde de activitatea procesului și servește ca semn de orientare în administrarea corticosteroizilor.

DIAGNOSTIC POZITIV. INVESTIGAȚII PARACLINICE. Nu există criterii de diagnostic unanim acceptate. Sunt utilizate criteriile J. Jones și B. Hazleman. Ele includ:

1. Rezultate pozitive după biopsia arterei temporale;
2. Durere sau lipsa pulsului pe artera afectată;
3. Una din următoarele senzații: dereglarea vederii, cefalee temporală sau occipitală, tremorul mușchilor masețeri;
4. VSH crescut (peste 30 mm/oră) sau proteina C-reactivă crescută;
5. Efect rapid la administrarea corticosteroizilor.

Majoritatea specialiștilor recomandă biopsia arterei temporale cel târziu la 24-48 ore după administrarea tratamentului cu corticosteroizi. De remarcat că rezultatele pot fi fals-pozitive sau fals-negative.

În diagnosticul diferențial există dificultăți serioase. Deși tabloul este tipic, afecțiunea nu este diagnosticată la timp. Cauza este necunoașterea sau cunoașterea insuficientă de către medici a acestei boli. Simptomatologia prezintă nu se determină exact și diagnosticul e direcționat spre depistarea unei tumori cu diversă localizare sau a unui proces infecțios-inflamator. Trebuie concretizată mai întâi etiologia febrei. La unii bolnavi febra îndelungată (săptămâni, luni) poate fi unica manifestare a AT. Creșterea VSH, scăderea Hb, leucocitoza, sugerează excluderea unui proces infecțios (proces purulent, TBC, endocardita infecțioasă, sepsis, pielonefrită, boli de sistem etc.) Angiografia și biopsia arterei temporale stabilesc definitiv diagnosticul.

EVOLUȚIE, PROGNOSTIC. Corticoterapia, având efect general spectaculos, a permis efectiv diminuarea morbidității și mortalității prin arterită gigantocelulară. Până la introducerea corticosteroizilor o afectare oftalmică antrena o cecitate ce apărea în 30-50% din cazuri, iar 10% decedau din cauza complicațiilor cardiovasculare, encefalice sau a cașexiei. La ora actuală cecitatea este rară și decesele sunt excepționale.

Tratamentul de întreținere impus pentru controlul AT poate condiționa efecte secundare serioase, inclusiv osteoporoză.

TRATAMENT. Tratamentul se face cu corticosteroizi și se va începe cât mai precoce. Doza incipientă nu trebuie să fie mai mică de 50-60 mg/zi de prednison. Aceasta va contribui la evitarea catastrofelor arteriale, cum ar fi pierderea vederii, obliterarea trunchiului arterial.

Doza inițială de corticosteroizi se reduce aproximativ peste o lună după ameliorarea semnelor clinice și paraclinice (scăderea VSH). Doza se va reduce treptat sub supravegherea strictă a stării bolnavului, deoarece recidivele sunt foarte frecvente. Citostaticele n-au avut efectul scontat, dar se recomandă a fi administrate

în asociere cu corticosteroizii. Este utilă puls-terapia cu corticosteroizi și citostatice. Unui lot de 14 bolnavi concomitent cu corticosteroizii li s-a administrat clorochină câte 200-300 mg/zi. Pe fundalul acestui tratament prednisolonul a putut fi exclus la 2 pacienți în termen de 12 și 20 luni.

Bibliografie

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al., *Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference*. Arthritis Rheum 2005, 37:187-192
2. Harrison, *Principiile medicinei interne.*, V.2, Traducere în l. română, București, 2001.
3. Klein RG, Hunder GG, Stanson AW, et al., *Larger artery involvement in giant cell (temporal) arteritis*. Ann Intern Med 2003, 83:806-812.
4. Little MA et al., *Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo*. Blood, 2005,106: 2050-2058
5. Ungureanu G., Covic M., *Terapeutică medicală (Arterita temporală)*, Iași, 2000, p. 543.
6. Баранов С. Ю. и др., *Антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе при системных васкулитах*. Терапевтический архив, 2004, т.76, №-5, 22-28.
7. Бунчук Н. В., *Болезнь Хортона*, Ревматология, N2, 1988, с. 56-62.
8. Мазуров В. И., Зоткин Е. Г., *Гигантоклеточный (височный) артериит (болезнь Хортона)*. В кн. Клиническая ревматология под. ред. Мазурова В. И. Санкт-Петербург, 2001, с. 304.

ARTERITA TAKAYASU

Arterita Takayasu (morbus Takayasu) se mai numește arteriitis brachio-cephalica, thrombarteriitis obliterans subclavio-carotica, pulseless disease Euge, sindromul Martorell-Fabre. Ea este denumită și boala fără puls, datorită ocluziei arterelor de calibru mare și mediu.

Maladia Takayasu se înregistrează în lotul variat de vasculite sistemice și se manifestă prin arterite granulomatoase cu afectare predilectă a arcului aortic și ramurilor ei magistrale. Ea poate afecta aorta descendentă toracică și abdominală și ramurile lor. Pot apărea anevrisme aortice.

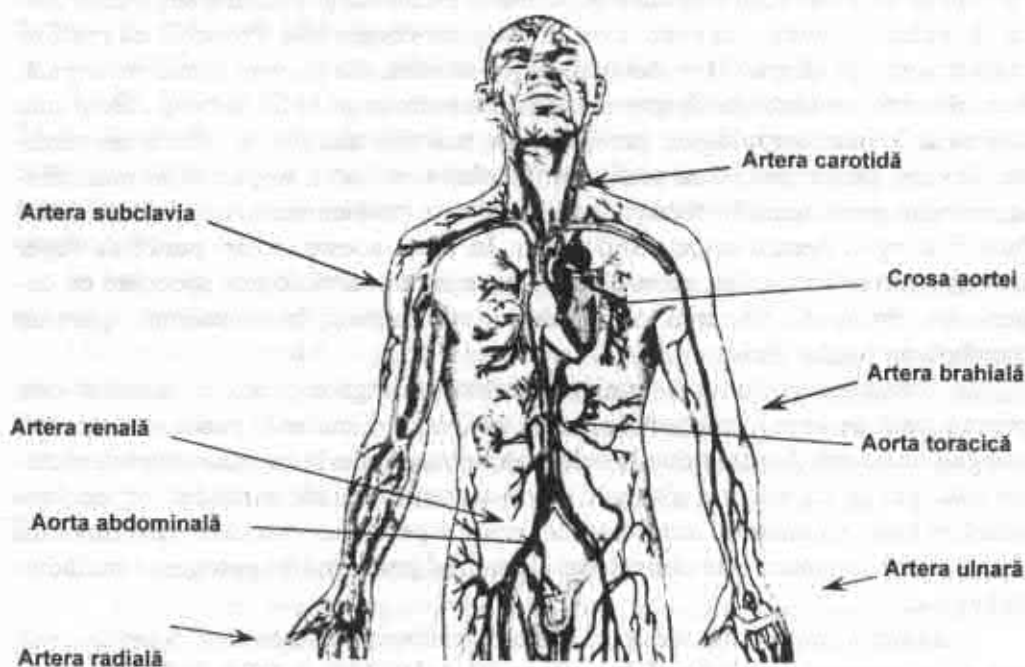


Fig. 1. Vasele arteriale implicate mai frecvent în cadrul bolii Takayasu.

Prima dată a fost descrisă de medicul-oftalmolog M. Takayasu în anul 1909 într-un raport, care cuprindea un caz clinic la o pacientă de 21 ani, ce se rezuma cu o triadă semiologică: schimbări vasculare ale retinei, atrofia n. optic și absența pulsației pe artera radială. În 1951 cercetătorii Shimithu și Sano au definit-o ca „maladia pulsului absent” a japonezilor.

Morbiditatea constituie 1,2-3,6 cazuri la 1.000.000 de locuitori. Incidența maladiei, după datele necropsiei în diferite țări, variază foarte puțin: în SUA-0.11%, Japonia-0.09%, Norvegia-0.27%, Porto-Rico-0,65%, Mexic-2.27%. Aceste date denotă o răspândire geografică largă a maladiei, nu numai în zonele sudice, după cum se considera anterior. Ca factor cauzal de deces, aorto-arterita este constatată în 0.61% din numărul de necropsii înregistrate în ultimul timp în 14 țări ale lumii.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE. Etiologia acestei boli rămâne necunoscută. Inițial, un loc important era atribuit tuberculozei, deoarece tuberculoza se asocia frecvent cu aorto-arterita, în special în nodulii paraaortici. Adepți ai acestei teorii rămân japonezii și indienii. Marea majoritate a savanților, însă, consideră că este vorba de o simplă coincidență.

Există o serie de publicații în care sunt abordate tangențele aorto-arteritei cu factorii mai mult sau mai puțin infecțioși: rickettsioza, febra reumatismală, lupusul eritematos de sistem. Însă nimeni nu a reușit încă să separe un agent specific din pereții vaselor afectate.

Un șir de observații efectuate în perioada prenatală și infantilă sugerează ideea că maladia menționată poate avea un caracter congenital. Probabil, că malformațiile aortei predispun la un debut de aorto-arterită, dar nu sunt cauza principală. Actualmente, se vorbește despre caracterul autoimun al bolii, la baza căreia stau schimbările imunopatologice, provocate de reacțiile alergice imediate sau tardive. Diverși factori nocivi ai mediului: insolația, radiația, impuritățile industriale, infecția persistentă în focar, efectele adverse medicamentoase și altele, sunt factori alergici pentru organismul uman. În toate aceste cazuri punct de reper servește peretele vascular, ce este supus unor lezări morfologice specifice cu degenerare fibrinoidă, alterarea schimbului de substanțe și, în consecință, apare un metabolism tisular vicios.

În condițiile declanșării unei sensibilizări alergice peretele vascular este primul țesut ce vine în contact direct cu antigenul și cu toate produsele reacției antigen-anticorp. Acestea duc la schimbări structurale în componentele peretelui vascular și, ca urmare, ultimele devin autoantigeni și, la rândul lor, declanșează în lanț mecanismul autoimun de lezare a peretelui vascular. La momentul actual acest fenomen este considerat elementul principal în patogenia maladiei Takayasu.

O anumită importanță, desigur, o are și predispoziția ereditară. Sunt descrise cazuri de asociere a maladiei Takayasu cu HLA-DR2, HLA-DR4, la fel și cu antigenul MVZ al limfocitelor "B". În urma cercetărilor efectuate s-a ajuns la concluzia că un rol activ în evoluția lezărilor vasculare au limfocitele T citotoxice.

MORFOPATOLOGIE. Maladia Takayasu reprezintă o panarterită caracterizată prin hiperplazia intimei, îngroșarea mediei și adventiției, iar forma cronică - prin ocluzie fibrotică. La microscopia granuloamelor se vizualizează multiple limfocite, celule plasmactice și reticulare. Ulterior se dezvoltă o fibroză a granuloamelor, degenerarea laminei elastice, sclerizarea și fisurarea mediei, pro-

liferarea endoteliului. Lumenul vascular se îngustează, astfel se creează condiții optime pentru formarea trombusului. Unii autori menționează o generalizare a procesului patologic. Inițial, schimbările survin în mezoteliu și stratul adventițial cu răspândire ulterioară în țesutul perivascular. Așadar, boala Takayasu reprezintă o panarterită cu hiperplazia întimei, îngroșarea mediei și adventiției, iar în forma cronică – cu ocluzie fibroasă.

Procesul inflamator evoluează în trei stadii clasice:

I – **inflamator-granulomatos** cu formarea de granuloame și necroze;

II – **productiv (difuz-proliferativ)** cu infiltrație celulară și proliferare tisulară;

III – **fibros (de scleroză și fibroză transmurală)**.

Există câteva variante ale acestei boli:

I – afectează izolat crosa aortică și ramurile ei, mai frecvent a. subclavie stângă și a. carotidă stângă;

II – afectează izolat aorta toracică sau abdominală;

III – reprezintă o patologie asociată a crossei aortice și ramurilor ei cu segmentele toracice sau abdominale ale aortei;

IV – implică artera pulmonară și ramurile ei în asociere cu tipurile I, II sau III.

TABLOU CLINIC. Cea mai frecventă morbiditate se înregistrează între 21-40 de ani, dar poate fi întâlnită și până la 20 de ani. Femeile suferă mai frecvent. Evoluția clinică a aorto-arteritei nespecifice este progresivă, provocând complicații grave, care în final sunt cauzele decesului (infarct miocardic, ictus cerebral etc.)

În funcție de modificările morfopatologice, în artere deosebim trei stadii clinice: acută, subacută și cronică.

Diagnosticul este dificil până la apariția tulburărilor de circulație. Majoritatea pacienților (60%) se spitalizează în faza cronică a bolii cu insuficiență vasculară la diferite niveluri. De la debut până la manifestări clinice pot trece 5-6 ani.

În faza acută sunt prezente toate semnele unei inflamații (fatigabilitate, frisoane, subfebrilitate). Patognomonice rămân datele de laborator și instrumentale, care constată:

1. Anemie ușoară, leucocitoză, crește VSH;
2. Hipoalbuminemie, hiper- γ -globulinemie, hipocolesterolemie, micșorarea fracției β -lipoproteice;
3. Depistarea antigenului HLA specific;
4. Imunograma: cresc imunoglobulinele, titrul CIC;
5. Scanarea ultrasonoră a vaselor și angiografia decelează scăderea circulației arterelor respective;
6. Reoencefalografia relevă scăderea fluxului sangvin cerebral, EG–scăderea capacităților funcționale ale creierului.

În cazurile de afectare a crossei aortei și ramurilor ei, în prim-plan sunt semnele insuficienței cerebro-vasculare de diferit grad.

Dereglările în sistemul nervos central sunt rezultatul proceselor inflamatorii din arterele extracraniene, preponderent a a. carotide stângi, a. carotide drepte și a. vertebrale.

Pacienții menționează cefalee, vertijuri, dereglarea memoriei, a atenției și capacității de muncă, lipotimie. Sunt prezente și semne obiective de focar în funcție de zona ischemică în SNC. La arterele carotide se auscultă suflu sistolic de diferezită intensitate.

La $\approx 30\%$ dintre pacienți predomină semnele ischemice ale membrelor superioare: sindromul ischemiei membrului superior (senzație de slăbiciune și parestezie, mai pronunțată la efort fizic – semnul "claudicației musculare intermitente" a membrelor); absența pulsației pe a. radială, brahială, subclavie, palme reci. Mai rar apar dureri toracice pe stânga, în umărul stâng, în gât. Este caracteristic decalajul TA la brațe. Arterele afectate palpator pot fi dolore (îndeosebi carotidele).

Ocluzia aortei abdominale și a ramurilor viscerale în aorto-arterita nespecifică simulează o ischemie cronică abdominală (7,6%) și contribuie la diminuarea irigației sangvine a membrelor inferioare, producând dureri musculare în timpul mersului, claudicații musculare intermitente, suflu sistolic la nivelul aortei; în 80% din cazuri rămâne asimptomatică, fapt ce se explică prin dezvoltarea unei largi rețele de colaterale și comunicante.

Sistemul cardiac suferă și el din cauza proceselor patologice aortice. La mulți pacienți se dezvoltă o insuficiență aortică, apar semne de angor pectoral, provocate de dereglarea circulației coronariene, nu este exclus un infarct acut al miocardului. Miocardita este prezentă la peste 50% dintre pacienți și generează o insuficiență cronică cardiovasculară.

Hipertensiunea arterială este prezentă la mai mult de 50% dintre pacienți. La bolnavii cu obturarea arterelor renale hipertensiunea poartă un caracter malign, fiind factor compensator. La acești pacienți se consemnează proteinurie, mai rar - hematurie.

Schimbările oftalmice se manifestă prin diplopie sau chiar prin cecitate subită a unui ochi, explicată prin ocluzia acută a arterei centrale a retinei și atrofia nervului optic.

Afectarea arterei pulmonare se manifestă prin dureri toracice, dispnee, EG-rafic se depistează semne de hipertensiune pulmonară.

Astfel, analizând evoluția clinică a aorto-arteritei nespecifice, definim următoarele particularități:

1. Evoluție asimptomatică la etapa inițială, când este, practic, imposibil de stabilit diagnosticul clinic;
2. Acutizări și remisiuni intermitente și polisistemice;
3. Discordanță evidentă între semnele clinice și schimbările morfologice în vase.

Din metodele suplimentare de investigații se folosesc USG-rafia cu efect Doppler, scanarea în regim duplex, tomografia computerizată, angiografia. La

scanarea de rutină, cu aprecierea parametrilor circulatorii, o importanță deosebită o are aprecierea grosimii pereților aortei și arterelor. În faza acută a bolii pereții sunt mult îngroșați, cei aortici ajungând până la 1-2 cm, lipsește delimitarea între peretele vascular și țesutul perivascular.

Angiografia depistează multiple stenoze ale aortei, ale carotidelor și subclavicularelor, o rețea largă de colaterale. În afara zonelor de inflamație vasele arteriale sunt de aspect normal.

Există șase criterii de bază, ce denotă o eventuală prezență la bolnav a maladiei Takayasu, și anume:

1. Vârsta până la 40 ani (80% sunt femei între 15-25 ani);
2. Claudicații musculare intermitente (mai frecvent într-un membru);
3. Absența sau diminuarea pulsației pe a. radială și/sau a. brahială;
4. Semne regionale de ischemie (decalaj sistolic la ambele brațe mai mult de 10 mm Hg);
5. Auscultativ, apariția unui suflu în proiecția a. subclaviculare sau a aortei abdominale;
6. Schimbări stenotice ale aortei, ramurilor ei sau magistralelor în segmentele proximale decelate angiografic, ce nu pot fi explicate prin ateroscleroză sau displazie fibromusculară.

Dificultăți de diagnostic sunt în cazurile de diferențiere a LES și sclerodermiei.

Decelarea celulelor LE în sânge confirmă diagnosticul LES, iar schimbările fibroase difuze din biopsia dermului ne vorbesc despre sclerodermie.

TRATAMENT. În fazele acută și subacută ale bolii se administrează tratament conservator. Terapia tradițională ce include hormoni steroizi nu întotdeauna este efectivă, dar duce la o ameliorare instabilă și incertă a simptomelor. Suprimarea activității proceselor imune se obține prin administrarea prednisolonului (1-1,5 mg/kg/zi) în asociere cu azatioprin (100-150 mg/zi). La cifre ridicate ale TA doza prednisolonului se micșorează. Acest tratament este administrat pe o durată de 1-1,5 luni. După o ameliorare a stării pacientului (dispariția febrei, atralgiiilor, normalizarea VSH, hemoglobinei) doza prednisolonului se micșorează cu 7,5-10 mg pe lună până la doza de întreținere de 10-15 mg/24 ore pe parcursul a cel puțin 2 ani. Azatioprin pacientului i se administrează câte 50-75 mg/24 ore timp de 1 an.

Pacienții pot fi supuși unei medicații de șoc (puls-terapie) după schema: prima zi – i/v se administrează 1000 mg de ciclofosfan și 1000 mg de metilprednisolon sau solumedrol cu 150 ml sol. NaCl 0,9%, a 2-a și a 3-a zi – 1000 mg de metilprednisolon. Dacă acest ciclu de tratament este suficient (se observă o regresie a activității proceselor inflamatorii în testele de laborator), începând cu a 4-a zi se administrează i/m câte 80 mg metilprednisolon cu trecere la administrare orală cu micșorarea lentă a dozei până la cea de întreținere.

În formele subacute se recomandă 30-40 mg/24 ore de prednisolon cu o doză de întreținere de 7,5 mg/24 ore timp de 1 an.

Hipertensiunea malignă impune doze inițiale de prednisolon până la 10-20 mg în cure scurte preoperatoriu.

Forma cronică a aortoarteritei se supune tratamentului cu corticosteroizi în doze moderate.

În complexul de tratament se includ și dezagregante, preparate angioprotectoare, anticoagulante (heparină, aspirină, curantyl, trental) și inhibitori ai proteazelor. Toate preparatele se administrează cu precauție, evitându-se polipragmatia, deoarece la pacienți deseori apar reacții alergice medicamentoase.

În ultimul timp s-a confirmat că tratamentul cu metotrexat, în special în formele acute, în doze până la 25 mg/săptămână inițial, apoi 5-7 mg/săptămână este cu mult mai eficient.

În cazuri speciale sunt indicate intervenții chirurgicale cu aplicare de by-pass în segmentul obturat sau autovasoplastie.

Tipul intervenției chirurgicale este ales în funcție de caracterul și extinderea segmentului obliterat. În prezent chirurgii optează pentru protezare sintetică, by-passuri sau mai rar pentru autovasoplastie – operații de elecție în fiecare caz concret. Rezultate pozitive la distanță prezintă circa 80% dintre pacienții operați. Contraindicații pentru tratamentul chirurgical sunt: insuficiența cardiovasculară și cazurile cu schimbări vasculare mult avansate.

Reintegrarea în activitatea socială utilă a pacienților este determinată de însuși caracterul bolii și evoluția ei. Agravarea stării generale a bolnavilor foarte repede duce la pierderea capacității de muncă și invalidizare.

Profilaxia constă într-o gamă largă de măsuri igienice, călirea organismului, excluderea administrărilor inutile și excesive ale preparatelor medicamentoase pentru a evita suprasolicitarea sistemului imun.

Bibliografie

1. John H. Lippel., *Primar on the Rheumatic diseases*. Edision 12, MD, 2005.
2. Lovisetto P., Marfisi F., Pochettino F., *Syndrom de la crossede l'aorte maladie Takayasu-Onischi, sindrome aortique*. Nouv.Press Med., 1973.
3. Tso E, Flamm SD, White RD, et al, *Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment*. Arthritis Rheum 46:1634, 2002 [PMID 12115196]
4. Ungureanu G., Covic M., *Terapeutica medicală*, Iași, 2000.
5. Кривошеев О.Г., *Абдоминальные катастрофы при системных васкулитах*. Клиническая медицина, 2002, №9, с. 63-65.
6. Насонова В. А., Насонов Е. Л., *Артериит Такаясу*. В кн. "Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний", М., 2003, с. 231.

7. Огороков А. Н., *Диагностика болезней внутренних органов*, Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. М., 2003, 568 с.
8. Сугралиев А.В., *Современный взгляд на проблему осложнений при неспецифическом аорто-артериите*. Клиническая медицина, № 4, с. 15-18.
9. Сугралиев А. В. *Дифференциальная диагностика неспецифического аорто-артериита*. Клиническая медицина, 2002, т. 80, №12, с. 60-67.
10. Шехонин Б.В. и др., *Фенотипы гладкомышечных клеток в сонных артериях при болезни Такаясу*. Архив патологии, 2003, № 2, с. 31-35
11. Шилкина Н., *Диагностика системных васкулитов*. Врач, №5, 2000, с. 16.

BOALA ANTI-MEMBRANĂ BAZALĂ GLOMERULARĂ (SINDROMUL GOODPASTURE)

Boala anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG) este o afecțiune autoimună complexă ce include triada: hemoragia (hemoptizia) pulmonară, glomerulonefrita și prezența anticorpilor circulanți anti-membrană bazală glomerulară. Goodpasture a descris prima dată acest sindrom în 1919. El a raportat despre un caz de hemoragie pulmonară și glomerulonefrită în perioada unei epidemii de gripă. În 1955, Parkin a descris trei cazuri de hemoragie pulmonară și nefrită. În 1958, Stanton și Tang au raportat despre o serie de bărbați tineri cu hemoragie pulmonară și glomerulonefrită, similare cu descrierea originală a sindromului Goodpasture.

Descoperirea anticorpilor anti-MBG, în 1967, a permis dezvoltarea patogenezei sindromului Goodpasture.

Unii autori (Harrison) sunt de părerea că „boala anti-MBG” este o afecțiune în care autoanticorpii anti-colagen de tipul IV induc GNRP și glomerulonefrita cu semilune. Circa 50-70% dintre pacienți au hemoragie pulmonară. Complexul clinic format din nefrita anti-MBG și hemoragia pulmonară reprezintă sindromul Goodpasture.

Incidența anuală a bolii cu Ac anti-MBG este de 0,5 la 1 milion de persoane. Boala Goodpasture, sau glomerulonefrita primitivă cu anticorpi anti-MBG, constituie 5% din cazurile de glomerulonefrită și 2% dintre bolnavii cu insuficiență renală terminală. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile. În trecut, boala era aproape universal fatală. Actualmente, rata mortalității este de $\approx 10\%$. Totuși, majoritatea pacienților care supraviețuiesc progresează spre insuficiență renală terminală.

ETIOPATOGENIE. Etiologia acestei afecțiuni este insuficient cunoscută. Există o bază genetică care determină prezența în MBG a antigenului Goodpasture și un răspuns particular prin autoanticorpi la intervenția unor factori de mediu sau altor stări patologice favorizante: infecții virale, expunere la hidrocarburi, la fumul de tutun, apariția unor cazuri după tratamentul bolii Hodjkin sau după o nefropatie obstructivă tratată cu litotripsie.

Boala anti-MBG este o afecțiune autoimună, care implică două tipuri de reacții imune: tipul 2 și tipul 4. Reacția autoimună evoluează cu participarea anticorpilor anti-MBG. Acești autoanticorpi sunt dirijați contra „antigenului Goodpasture”, care este localizat pe un component structural major al MBG-colagenului tipul 4. Moleculele acestuia formează o rețea tridimensională co-

mună tuturor membranelor bazale. Fiecare moleculă este structurată ca un triplu helix de lanțuri α , de obicei, 2 lanțuri α_1 și un lanț α_2 . În unele membrane bazale specializate, cum este și MBG, pot exista încă 4 lanțuri alfa (α_3 - α_6), care formează o rețea asemănătoare. Auto-anticorpii se fixează pe componentul carboxilterminal (NC₁) al lanțului α_3 al colagenului 4. Antigenul este desemnat $\alpha_3(4)$ NC₁. Gena care codifică sinteza antigenului Goodpasture a fost denumită COL4A3, a fost recent clonată și secvențializată, fiind localizată pe cromozomul 2. Anticorpii anti-MBG se fixează și pe alte membrane bazale: membranele bazale ale tubilor distali și ale capsulei Bowman, membranele bazale alveolare și ale plexului carotid, pe ochi (cristalin, coroidă și retină) și pe cohlee. Acest mod de distribuție explică și tabloul clinic: glomerulonefrita acută și hemoragia pulmonară, la care se adaugă convulsii prin afectarea plexului carotid și afectarea retiniană.

Fixarea pulmonară de autoanticorpi este inconstantă. Experimental și în clinică s-a confirmat că afectarea pulmonară este legată de lezarea prealabilă a epiteliului alveolar: la fumători, după expunerea la hidrocarburi și după infecții virale respiratorii.

Fixarea glomerulară a anticorpilor, favorizată de structura fenestrată a endoteliului glomerular, este mult mai constantă decât fixarea alveolară.

Cu mare probabilitate, superproducția de autoanticorpi este dependentă de celule T-helper-antigen specifice. Ca și în alte boli autoimune, sindromul Goodpasture se asociază cu unele gene HLA de clasa 2: HLA-DRW2, DRW15 la 80% dintre pacienți și HLA-DR4 și niciodată – cu DR1 și B7.

Lezarea membranelor bazale glomerulare produce rupturi de capilare, pătrunderea în spațiul Bowman a fagocitelor mononucleare, trombocitelor și a monocitelor plasmatică, care constituie sursa factorilor de creștere și de coagulare, ce stimulează hiperplazia epiteliului capsulei Bowman, contribuind la formarea semilunelor și a depozitelor de material fibrinoid. Prezența unui număr mare de semilune cu mult material fibrinoid confirmă gravitatea afectării capilarelor glomerulare.

Intervenția directă în lezarea tisulară renală a mecanismului de tipul 4 (după Gell și Coombs) mediat celular este sugerată de infiltrarea glomerulilor și a interstițiului cu celule T și macrofage.

Rasa. Boala anti-MBG se atestă mai frecvent la rasa albă, decât la cea negroidă, dar aceasta, de asemenea, poate fi mai specifică anumitor etnii, de ex. Maoris din Noua Zeelandă.

Vârsta. Sunt afectați bărbații tineri cu sindrom pulmonar-renal între 20-30 de ani și femeile cu vârsta de 60-70 de ani, primar cu glomerulonefrită.

TABLOU CLINIC. Debutul bolii este mai frecvent primăvara și la începutul verii. La mulți bolnavi anamneza decelează prodrome, de durată variabilă, de tip gripal sau reumatoid.

Afectarea pulmonilor se manifestă, în primul rând, prin hemoptizie:

- Intensitatea ei poate varia, iar la un procent redus de pacienți poate lipsi. Alte simptome pulmonare includ tusea și dispneea.
- Frisoanele și febra sunt prezente la $\approx 25\%$ dintre pacienți; greața și vomă – la 41%; la $\approx 14\%$ – scăderea ponderală; durerile toracice – la 40%. Anemia severă poate apărea ca rezultat al hemoragiei pulmonare persistente. Hemoragia pulmonară masivă se manifestă prin insuficiență respiratorie. Artralgiiile se întâlnesc rar.

Semne fizice: tahipneea, cianoza, hepatosplenomegalia, eritemul facial – pot fi prezente.

Simptomele renale constau dintr-un sindrom nefritic: proteinurie, hematurie, hipertensiune arterială (1/3 cazuri).

Sindromul nefritic uneori nu are timp să se producă, fiind devansat de sindromul de insuficiență renală. În unele cazuri insuficiența renală are aspect acut, chiar fulminant (poate apărea uremia în câteva zile).

EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorările renale demonstrează existența unui sindrom urinar nefritic cu o funcție renală normală la debut. Însă, în câteva săptămâni, uneori mai rapid, apare oliguria, retenția azotată progresivă, anemia microangiopatică.

Explorările imunologice relevă prezența în 90% din cazuri a anticorpilor anti-MBG. Acești anticorpi sunt identificați și prin biopsie renală sau pulmonară (depunerea lor lineară la nivelul membranelor bazale).

Captarea CO (K_{CO}) este un test util în diagnosticul hemoragiei alveolare (se modifică chiar înainte de apariția infiltratului vizibil radiologic), fiind crescută la pacienții cu hemoragie pulmonară și redusă la cei cu infecție sau edem pulmonar; K_{CO} crește cu cel puțin 30% față de valorile normale.

Examenul radiologic pulmonar relevă infiltrate hilare bilaterale, simetrice și care nu respectă scizurile. Infiltratele dispar fără sechele radiologice în câteva zile. Diagnosticul hemoragiei alveolare este uneori mai dificil, decât diagnosticul afectării renale, deoarece pe de o parte hemoptizia poate lipsi (hemoragie alveolară subclinică), iar manifestările ei clinice sunt comune cu acelea ale unor pneumonii de etiologie infecțioasă sau ale plămânului congestiv.

Pentru diagnostic sunt utile bronhoscopia și biopsia pulmonară transbronșică. Examenul microscopic al biopatului pulmonar evidențiază: hemoragie alveolară, macrofage cu hemosiderină și hiperplazia celulelor alveolare. Perețele alveolare este îngroșat prin edem, infiltrat inflamator și fibroză. Examenul prin imunofluorescență demonstrează existența unor depozite liniare focale de Ig G în zonele cu hemoragie alveolară.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe următoarele date:

1. Tabloul clinic caracteristic sindromului Goodpasture.
2. Prezența AC anti-MBG în sânge, determinați prin metoda radioimunologică ELISA sau prin imunofluorescență indirectă. Anticorpii apar în perioada precoce a bolii, dar pot dispărea din circulație după 1-2 luni, se fixează în rinichi unde au un timp de înjumătățire de câteva luni;

3. Biopsia renală evidențiază auto-Ac chiar și după dispariția acestora din circulație. La examenul microscopic, prin metoda de fluorescență, se depistează depozite de imunoglobuline liniare de-a lungul membranei bazale tubulare distale.

Diagnosticul diferențial include bolile care se asociază cu un sindrom reno-pulmonar și, în primul rând, granulomatoza Wegener, alte vasculite sistemice, LES, unele glomerulonefrite rapid progresive cu hemoragie pulmonară, dar fără anticorpi anti-MBG, hemosideroza pulmonară idiopatică. Prezența afectării altor organe sau țesuturi, în afară de plămâni și rinichi (vasculite, sinovite, hemopatii), sugerează că în aceste cazuri hemoragiile pulmonare alveolare nu sunt produse prin sindrom Goodpasture.

TRATAMENT. Principiile de bază ale tratamentului prevăd:

1. Înlăturarea agenților care au inițiat apariția anticorpilor;
2. Stoparea producerii de anticorpi prin administrarea preparatelor imunosupresive;
3. Îndepărtarea rapidă a anticorpilor circulanți prin plasmafereză.

Actualmente, combinarea plasmaferezei, corticosteroizilor și ciclofosfamidei au redus rata mortalității cu 20%.

- Terapia imunosupresivă este necesară pentru a inhiba producerea anticorpilor.
- **Ciclofosfamida** (2 mg/kg) se administrează până la 6 luni.
- **Corticosteroizii** sunt utilizați timp de câteva luni, până la remisiunea clinică. Prednisolonul inițial se indică câte 1-1,5 mg/kg/zi timp de 4-6 săptămâni, apoi doza treptat se micșorează.
- Tratamentul hemoragiei alveolare acute, care amenință cu moartea, se efectuează prin puls-terapie cu metilprednizolon (solumedrol) 1g/zi timp de 3 zile, urmat de alt corticosteroid în doze mai mici (prednisolon 100-150 mg/zi). La a treia zi se adaugă și 1g de ciclofosfamidă.
- Durata terapiei imunosupresive nu este strict stabilită. Tratamentul de 3-6 luni determină o remisiune clinică și dispariția anticorpilor anti-MBG.

Farmacoterapia are scopul de a reduce morbiditatea și de a preveni complicațiile. **Antibioticele** se administrează pentru a preîntâmpina asocierea infecției bacteriene. **Tratamentul chirurgical** prevede transplantul renal. Peste 6-12 luni după transplantul renal, examinarea serologică a constatat dispariția anticorpilor anti-MBG.

Complicații. Insuficiența respiratorie sau renală acută, sau cronică, sunt complicațiile cele mai frecvente.

PROGNOSTICUL. În trecut, sindromul Goodpasture era, de obicei, fatal. Terapia cu plasmafereză, corticosteroizi și imunosupresive a îmbunătățit prognosticul, supraviețuirea la 5 ani este de 80%. Bolnavii, de regulă, decedază din cauza hemoragiei pulmonare sau uremiei.

Bibliografie

1. Kelly P. T., *Goodpasture syndrome molecular and clinical advances*, Medicine, 1994, 73, 171.
2. Kitridou R. I., *Vasculitis and related disorders*. În "Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed. Katz, Lippincott, 1990.
3. Popescu E., Ionescu R., *Vasculite*. În "Compendiu de reumatologie", ed-III, Ed.Tehnică, București, 1999.
4. Киргинцев А. Г. и др. *Синдром Гудпасчера как причина легочной геморрагии*. Проблемы туберкулеза, 2000, №-1, с. 43.
5. Клеменов А. В и др., *Поражение суставов при синдроме Гудпасчера*. Пульмонология., 2003, № 1, с. 118.
6. Козловская Н., Козловская Л., *ДВС-синдром при системных заболеваниях*. Врач, 2000, № 9, с. 36-39.
7. Семенкова Е. Н., *Системные некротизирующие васкулиты*., Русский врач, 2001, 96 с.

BOALA BEHCET

Boala Behcet este o vasculită multisistemică ce se caracterizează prin stomatită, afectarea ulcerosă a organelor genitale și uveită, în asociere cu inflamația altor organe, exprimată prin vasculită, sinovită, meningoencefalită și alte semne clinice. În anul 1937 dermatologul turc Hulusi Behcet a descris această maladie, manifestată prin eritem marginal pe mucoasele cavității bucale, ochilor și organelor genitale, pe fundalul căruia s-au dezvoltat ulcerări și eroziuni.

Această maladie se întâlnește rar, afectează mai frecvent tinerii, îndeosebi în decada a treia a vieții, cu o oarecare predilecție pentru bărbați. Este răspândită preponderent în populația țărilor Asiei Mici și în Japonia, mai rar în Europa și America (morbiditatea în Japonia este de 1:1000; în America de Nord – 1:16000). Uneori se relevă o agregare familială a maladiei.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE. Cauza bolii este necunoscută. În prezent se presupune etiologia virală a bolii, deși nu s-a reușit evidențierea unui virus specific. Se consideră că și alți agenți infecțioși participă în declanșarea maladiei, în special infecția streptococică. Se discută și rolul altor factori etiologici, cum ar fi: intoxicațiile cu substanțe chimice; situații de stres.

De asemenea, nu este determinată definitiv patogenia maladiei, dar se presupune implicarea unor fenomene specifice autoimune. Participarea imunității celulare și umorale se confirmă prin depistarea anticorpilor cu specificitate față de celulele mucoaselor afectate, creșterea valorilor imunoglobulinelor serice, prezența complexelor imune circulante și a limfocitelor citotoxice față de celulele epiteliale ale mucoaselor. S-a demonstrat că la pacienții cu această boală se micșorează numărul total de limfocite și indicele limfocitar T4/T8 (helper/supresor), pe contul micșorării numărului limfocitelor T-helper cu activarea policlonală a limfocitelor B, în special în timpul acutizării bolii, ceea ce determină indicațiile pentru aplicarea tratamentului imunoreglator. În prezent se discută implicarea TNF- α în patogenia acestei afecțiuni, care ar acționa fie direct, fie prin inducția altor citokine.

Se presupune existența predispoziției genetice, ce se demonstrează prin determinarea frecventă la pacienții cu boala Behcet a complexului de histocompatibilitate HLA-B5 și B51, care ar determina hiperactivitatea funcțională a neutrofilelor, evidențiată în peste 80% din cazuri. Complexul de histocompatibilitate HLA-B5 se evidențiază la 31% din cazuri în Japonia; 27% în Turcia și numai la 10% în America de Nord.

La pacienții cu boala Behcet se depistează anticorpi anticardiolină și antigenul factorului Willebrand. Se determină și dereglări ale hemostazei, exprimate

prin creșterea activității factorului VIII de coagulare, producție deficitară de prostaciclina, micșorarea activității fibrinolitice, factori care pot induce complicații trombotice, ce, de asemenea, determină afectarea vasculară.

MORFOPATOLOGIE. Particularitatea morfopatologică de bază este vasculita vaselor mici, în special a venulelor, cu infiltrație perivasculară mononucleară, inițial, iar mai târziu cu polimorfonucleare. De asemenea, se evidențiază histologic arterita și aortita cu destrucție, fibrozarea și dezvoltarea anevrismelor. Rareori, vasculita se soldează cu necroza peretelui vascular. Inflamația cu edem și infiltrat limfomonocitar determină leziunile ulcerative orale și genitale. La nivelul sistemului nervos central se dezvoltă o fibroză perivasculară cu degenerarea fibrelor nervoase pe fundalul infiltrației perivascularare cu limfocite și histiocite.

TABLOU CLINIC. Primul și semnul obligatoriu al bolii este inflamația la nivelul mucoasei bucale și *stomatita aftoasă recidivantă*, care se depistează în 99% din cazuri. Ulcerațiile sau/și veziculele herpetiforme apar pe fundalul unor pete eritematoase (care persistă 24 ore) ale mucoaselor buzelor, obrazilor, faringelui, limbii, mai rar pe palatul dur, fiind dureroase și multiple. Uneori se răspândesc pe întregul tub gastrointestinal. Aceste ulcerații sunt în medie de 2-10 mm în diametru, se vindecă în 3-30 zile fără sechele. Frecvent se determină o atrofie a papilelor limbii.

Prezența *ulcerațiilor în regiunile organelor genitale* se depistează la $\frac{1}{4}$ dintre pacienți. Ele pot fi unice sau multiple, deseori dureroase; se aseamănă cu ulcerațiile aftoase la nivelul cavității bucale și recidivează, de regulă, concomitent cu ele. Aceste afecțiuni interesează vulva și vaginul la femei și penisul și scrotul la bărbați. Ulcerațiile vulvare și genitale la bărbați sunt dureroase.

Afectarea ochilor se manifestă prin *uveita* bilaterală, atât anterioară cât și posterioară, care se dezvoltă peste câțiva ani de la debutul primelor semne clinice ale bolii și se depistează până la 80% din cazuri. Uveita posterioară cu interesarea retinei și afectări venulitice este cauza principală a pierderii vederii. De asemenea, pacienții pot suferi de conjunctivită, corioretinită, episclerită, nevrită optică, ce pot duce la cataractă sau glaucom secundar.

La 50-60% dintre bolnavi simultan cu prezența semnelor clinice specifice bolii se determină *mono- sau oligoartrite* neerozive cu sinovită, predominant ale articulațiilor mari, care se afectează frecvent asimetric.

Afectarea cutanată ca urmare a vasculitei se depistează aproximativ la 40% dintre pacienți. Leziunile tegumentare pot fi în formă de noduli, papule, pustule, pseudofoliculită; uneori ele ulcerează, deosebindu-se astfel de eritemul nodos în care nu se produc ulcerații. Mai mulți autori consideră unul din semnele diagnostice importante și caracteristice maladiei Behcet – eritemul, denumit „patergic”, sau erupțiile pustuloase, care apar (peste 24-48 ore) în locul înțepăturii pielii cu un ac de seringă, ce demonstrează hiperreactivitatea tegumentară.

În cadrul maladiei se determină *leziuni vasculare* la nivelul arterelor și venelor cu afectare de tip anevrismal a arterelor (aorta abdominală, arterele carotidă, femurală, poplitee). La pacienții cu defecte ale sistemului de hemostază cu

instalarea hipercoagulării și pe fundalul afectării vaselor de origine inflamatorie, se dezvoltă complicații trombotice: tromboflebite superficiale, cu aspectul unor leziuni nodulare superficiale (la 20% dintre bolnavi), tromboflebite profunde, incidența cărora este de 5%. Spre deosebire de tromboflebite, arteritele se întâlnesc mai rar. Ocluzia și aneurismele arterelor mari pot genera ischemia membrelor, infarcte ale miocardului și creierului. Pierderea vederii poate fi din cauza vasculitei retiniene.

Afectarea sistemului nervos se determină la 10-30% dintre pacienți și se manifestă prin encefalită, leziuni ale nervilor cranieni, creșterea presiunii intracraniene, hemiplegii, ataxie, paralizii oculare, tulburări comportamentale. O manifestare gravă a bolii este meningoencefalita cu limfocitoză, determinată în lichidul cefalorahidian, care apare în una din acutizările bolii; ea poate să recidiveze și se supune greu corticoterapiei.

Rareori, se depistează **leziuni ale tubului gastrointestinal** de tip inflamator și ulcerativ, care sângerează, perforează și afectează preponderent colonul și ileonul, ce se manifestă clinic prin diaree și dureri abdominale, uneori prin hemoragii digestive.

EXPLORĂRI PARACLINICE. Teste de laborator specifice pentru confirmarea bolii nu există. Se determină frecvent anemie moderată și modificări serice de ordin inflamator în episoadele de acutizare (creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, sporirea valorilor imunoglobulinelor serice, prezența de complexe imune). Uneori în faza acută se depistează crioglobuline sau paraproteine, creșterea unor factori ai complementului (C_3 , C_9).

DIAGNOSTIC POZITIV. Un grup internațional de cercetători (International Study group for Behcet's disease, 1990) au propus următoarele criterii diagnostice ale bolii:

- **Ulcerații recidivante** ale cavității bucale – afte mari sau/și mici, ulcerații herpetiforme, care recidivează mai mult de 3 ori pe an, depistate de către medic sau bolnav;
- **Ulcerații recidivante** ale organelor genitale – ulcerații aftoase sau în stadiu de cicatrizare, depistate de către medic sau bolnav;
- **Afectarea ochilor** – uveita anterioară, uveita posterioară, vasculita retinei, depistate de către oftalmolog;
- **Afectarea tegumentelor** – eritem nodos, pseudofoliculită sau erupții papulo-pustuloase, depistate de medic sau bolnav (la pacienții fără aplicarea tratamentului cortizonic);
- **Testul pozitiv „patergic”** – e determinat de către medic la 24-48 ore.

Aceste criterii clinice sunt caracteristice maladiei Behcet în cazul lipsei altui diagnostic.

Diagnosticul de boala Behcet se bazează pe existența următoarelor **criterii clinice majore**: stomatita aftoasă recidivantă; afectarea tegumentelor, ochilor, organelor genitale; și a **criteriilor clinice minore**: afectarea articulațiilor, tubului gastrointestinal, vaselor, sistemului nervos central, pulmonilor și pleurei; caz de boala Behcet în familie.

Diagnosticul se consideră cert când sunt prezente cele 4 criterii majore ale bolii (varianta completă) sau în cazul prezenței a 3 criterii majore și 2 minore (varianta incompletă). Obligatorie este prezența afectării ulcerose a mucoasei cavității bucale.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face cu sindromul Sweet, care reprezintă o dermatoză neutrofilică febrilă ce se manifestă prin apariția unor noduli roșii sau violacei cu evoluție spre pustule pe tegumentele membrelor, trunchi și față. De asemenea, se determină afte ale cavității bucale și câteodată ale organelor genitale, conjunctivită, episclerită și rareori – uveită. Cointeresarea sistemică este exprimată prin poliartrite, afectări pulmonare, renale, cardiace și ale sistemului nervos central. Cercetarea histologică tegumentară diferențiază sindromul Sweet de boala Behcet prin elucidarea prezenței unui infiltrat leucocitar cu neutrofile și leucocitoclazie fără afectare vasculară în cadrul maladiei Sweet, ceea ce permite deosebirea de boala Behcet.

În afară de aceasta, boala Behcet se diferențiază de maladia Crohn, sindromul hipereozinofilic, maladia Reiter, sindromul Stevens-Johnson. În boala Crohn se depistează ulcere ale intestinului cu proces caracteristic granulomatos (histologic depistat) și foarte rar se afectează sistemul nervos central (spre deosebire de boala Behcet). În cadrul sindromului hipereozinofilic sunt specifice ulceratiunile cavității bucale și organelor genitale, asociate cu eozinofilie, ce nu este caracteristic bolii Behcet. Leziunile ulcerative ale mucoaselor bucale și genitale la pacienții cu maladia Reiter sunt indolore; este diferență și în caracterul afectărilor oculare: conjunctivită în maladia Reiter; uveită în boala Behcet. Stomatita severă cu caracter ulcerativ se dezvoltă în sindromul Stevens-Johnson, care evoluează frecvent pe fundalul administrării medicamentelor, în cadrul căruia nu se determină alte simptome caracteristice bolii Behcet – uveita, ocluzii vasculare, artrite, patologie neurologică.

În cazul afectărilor multisistemice diagnosticul diferențial se efectuează cu alte maladii: boli ale țesutului conjunctiv (LES, poliartrita nodoasă), sarcoidoză, toxoplasmoză, meningoencefalită herpetică, scleroză multiplă, boli dermatologice sau venerice (limfogranulomatoză veneriană, sifilis secundar).

EVOLUȚIA bolii este marcată de perioade de acutizare și remisiune, care se complică în cazul manifestărilor neurologice (meningoencefalită), al afectării oculare, manifestată prin uveita posterioară cu interesarea retinei.

TRATAMENT. Până în prezent nu se cunoaște un tratament specific și eficient. Se consideră că glucocorticosteroizii (prednisolon 10-15 mg/zi) în asociere cu terapia simptomatică, în unele cazuri pot induce remisiunea bolii, în special în cazurile cu afectare tegumentară și articulară. Manifestările articulare se supun tratamentului cu preparate antiinflamatorii nesteroidiene și cortizonice (eventual intraarticular). La pacienții cu manifestări sistemice ale bolii, în special în cazurile cu afectarea ochilor și sistemului nervos, se aplică tratamentul cu preparate imunosupresive în asociere cu preparatele corticosteroide. Dintre preparatele imunosupresive se administrează clorambucilul (0,1-0,2 mg/kg/zi), azatioprina

(2-2,5 mg/kg/zi), ciclofosfamida (5 mg/kg/zi), ciclosporina-A (5 mg/kg/zi). Aceste preparate se prescriu timp îndelungat (6-12 luni), în doze de întreținere – până la 2-3 ani. În formele grave de boală este indicată puls-terapia lunară cu ciclofosfamidă (1g i/v). În scopul profilaxiei complicațiilor trombotice se folosesc antiagregante și anticoagulante. Există publicații care relatează despre beneficiul aciclovirului (15 mg/kg/zi) administrat intravenos timp de 10-15 zile și ulterior – oral.

PROGNOSTIC. Prognosticul este problematic, determinat de complicațiile afectărilor sistemului nervos central și a ochilor, ce alterează calitatea vieții.

Bibliografie

1. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, et al, *Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behcet syndrome*. Arch Neurol 2006 Jul; 53(7): 691-4.
2. Choi S., *Behcet's syndrome*. În „Primer of rheumatic disease”. 9th Ed, Schumacher, Arthritis Foundation, 1993, 192.
3. Ionescu R., *Esențialul în reumatologie*, ed.2-a, București, 2007, 680 p.
4. Hamuryudan V, Yurdakul S, Kural AR, et al, *Diffuse proliferative glomerulonephritis in Behcet's syndrome*. Br J Rheumatol 2007 Feb; 30(1): 63-4.
5. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG, *Behcet's Disease*. Semin Arthritis Rheum 2008 Feb; 27(4): 197-217.
6. Kallenberg CGM, *Churg-Strauss syndrome: just one disease entity?* Arthritis Rheum, 2005, 52: 2589-2593
7. Kastner DL, *Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes: Behcet's Disease*. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. 13th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins Co; 2008:1291-7.
8. Sinico RA et al., *Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome*. Arthritis Rheum, 2005, 52: 2926-2935
9. Алекберова З. С. т др., *HLA-B5-иммуногенетический маркер болезни Бехчета*. ж. Терапевтический архив, 1993, т. 65, №5, с. 12.
10. Кацунарос М. и др., *Синдром Адамантиади-Бехчета: лечение рекомбинантным лейкоцитарным интерфероном*. Терапевтический архив, 2001, т. 73, №5, с. 43-45.
11. Шилкина Н. П., *Дискуссионные проблемы системных васкулитов*. Терапевтический архив, 2001, т. 73, №5, с. 48-52.

SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren se prezintă ca o maladie sistemică autoimună de etiologie necunoscută, care se caracterizează prin infiltrația limfoplasmocitară, preponderent a glandelor salivare și lacrimale cu distrucția ulterioară a acestora, ce determină uscăciunea mucoasei bucale (xerostomie) și conjunctivei (cheratoconjunctivită). Sindromul Sjögren poate evolua izolat, reprezentând forma primară (Boala Sjögren) sau în asocieră cu alte afecțiuni – sindromul Sjögren secundar. Cel mai frecvent se asociază cu maladiile autoimune ale țesutului conjunctiv (poliartrita reumatoidă, în cadrul căreia incidența sindromului Sjögren este de 15-30%; sclerodermia sistemică – 20%; lupusul eritematos sistemic – 10%; boala mixtă a țesutului conjunctiv – 20-40%). Acest sindrom se poate întâlni în ciroza biliară primitivă, hepatita și tiroidita autoimună, vasculite sistemice, polimiozită și alte boli.

Sindromul Sjögren este de 10-25 ori mai frecvent la femei decât la bărbați, de obicei debutând între 20-50 ani; foarte rar afectează copiii. Cercetările din ultimii ani au demonstrat că 0,59-0,77% din populația generală suferă de sindrom Sjögren; 2,7-4,8% de bolnavi au vârsta peste 50 ani.

ETIOLOGIE. Deși etiologia nu este cunoscută, un rol important îl au factorii imunogenetici. Predispoziția genetică este argumentată de corelarea sindromului Sjögren cu anumiți antigeni de histocompatibilitate (HLA-B8, HLA-DR3/DW3 în forma primară și HLA-DR4 în forma secundară). Se presupune că infecția virală are un rol important în producerea bolii, deși această afirmație nu este confirmată. Este posibilă participarea virusului Epstein-Barr, care, după părerea multor autori, este considerat ca factor trigger în declanșarea sindromului Sjögren. Concomitent, se discută rolul cytomegalovirusului, virusului HIV, virusurilor hepatitei B și C și infecției herpetice în această afecțiune. Ca dovadă indirectă a etiologiei virale servește analogia dereglărilor imune (activarea policlonală a limfocitelor B, creșterea titrului seric al complexelor imune circulante, micșorarea cantității β_2 -microglobulinei plasmatică și IL -2) la pacienții cu sindrom Sjögren și cu infecție HIV, declanșată de retrovirusi.

Frecvența sporită a maladiei la femei se explică prin rolul factorilor endocrini (hormonii estrogeni) în geneza suferinței. Stresul psihoemoțional se poate considera ca factor provocator.

PATOGENIE. Mecanismele patogenetice ale sindromului Sjögren nu sunt studiate pe deplin. Sub acțiunea factorului etiologic la pacienții cu predispoziție genetică se afectează celulele epiteliale ale glandelor exocrine, care obțin proprietăți antigenice și încep să producă citokine proinflamatorii, proces însoțit de

perturbări ale mecanismelor imune mediate atât celular, cât și umoral, declanșând procesul imunopatologic. Scăderea funcției celulelor limfocitare T supresor, în urma defectului genetic determinat al răspunsului imun, contribuie la sporirea activității limfocitelor de tipul helper (CD4+), ce se asociază cu stimularea cronică și hiperreactivitatea celulelor B, ilustrată de autoanticorpii circulanți. Acest proces este acompaniat de o expansiune oligomonoclonală a celulelor B, ce se demonstrează prin prezența în ser și în urină a lanțurilor ușoare monoclonale și a crioprecipitatelor monoclonale de imunoglobuline, ce conduce spre infiltrația limfomonocitară masivă a glandelor salivare și lacrimale cu predominarea limfocitelor de tipul helper (CD4+). Infiltratele limfoide produc o cantitate mare de imunoglobuline, factor reumatoid, IL-2; IL-6; IL-10 cu proprietăți proinflamatorii, concentrația cărora se corelează direct cu gradul infiltrației limfoplasmocitare. Aceste dereglări induc sporirea nivelului de complexe imune circulante cu hiper-gamaglobulinemie, ce indică afectarea imunității umorale.

În afară de aceasta, la bolnavii cu sindrom Sjögren se atestă prezența de auto-anticorpi anticanalicule ale glandelor salivare și a factorului reumatoid; producția excesivă de anticorpi antinucleari (SS-A=anti Ro și SS-B=anti La); autoanticorpi antitireoglobulină, anticelulă parietală a stomacului, ce indică caracterul autoimun al afectărilor în sindromul Sjögren. Prezența autoanticorpilor față de antigenii nucleari și citoplasmatici de tip Ro/SS-A și La/SS-B este asociată de un debut precoce, durata mai lungă a bolii, hipertrofia glandelor salivare și unele manifestări extraglandulare, cum ar fi limfadenopatia, purpura și vasculita.

MORFOPATOLOGIE. Explorarea morfologică demonstrează că leziunea esențială este constituită din infiltrat limfoplasmocitar al parenchimului glandelor salivare și lacrimale situat în jurul ducturilor glandulare intralobulare cu atrofie acinară, modificări metaplazice și proliferative ale celulelor canaliculare, ce induce ocluzii și dilatații ale ducturilor glandulare. Spectrul celulelor ce infiltrează glandele secretorii este reprezentat în majoritate de limfocitele de tip helper (CD4+), cota valoare a limfocitelor B este de 20%, monocite și macrofage – 5%.

La o treime dintre pacienții cu sindrom Sjögren infiltrația limfoplasmocitară are caracter generalizat cu includerea mușchilor (miozită), pulmonilor (infiltrate limfocitare cu dezvoltarea pneumoniei interstițiale), rinichilor (nefrită interstițială), vaselor (vasculită), ce induce dereglări funcționale ale organelor afectate. Implicarea în procesul patologic a sistemului macrofagal la 5-10% dintre pacienții cu sindrom Sjögren poate condiționa apariția bolilor limfoproliferative maligne.

TABLOU CLINIC. Manifestările clinice ale sindromului Sjögren pot fi glandulare și extraglandulare. În primul caz tabloul clinic este determinat de hipofuncția glandelor secretorii.

Afectarea glandelor lacrimale se exprimă prin manifestări distrofice oculare (keratoconjunctivita sicca), datorită scăderii secreției lacrimale. Bolnavii acuză uscăciune a ochilor, senzații de arsură, „nisip” sau corp străin în ochi. Pacienții nu pot lăcrima, remarcând frecvent pruritul și hiperemia pleoapelor. Mai târziu

apare fotosensibilitatea, îngustarea fantei palpebrale, uneori – vedere încețoșată. Micșorarea considerabilă sau lipsa secreției lacrimale conduce la uscăciunea corneei, keratită cu formarea filamentelor de mucus fixate pe suprafața corneei și conjunctivei. Keratita filamentară se exprimă prin senzație de corp străin în ochi, fotofobie, afectarea acuității vizuale, blefarospasm, edem al conjunctivei și corneei. Concomitent, se instalează blefarita manifestată prin durere oculară, și conjunctivita bacteriană, indusă frecvent de stafilococul auriu.

Un alt semn obligatoriu și permanent al sindromului Sjögren este **afectarea glandelor salivare** în formă de parotidită parenchimatooasă cronică cu scăderea secreției salivare, caracterizată printr-o senzație de gură uscată (xerostomia). Pacienții prezintă dificultăți la înghițirea alimentelor solide, modificări de gust. Până la apariția acestor simptome se determină uscăciunea marginii roșii a buzelor, cheilită angulară, stomatită, mărirea ganglionilor limfatici regionali, carii dentare frecvente. Aproximativ la o jumătate din pacienți se atestă evoluția recidivantă a parotiditei. La 1/3 dintre bolnavi se depistează mărirea permanentă uni- sau bilaterală a glandelor parotide, condiționând forma ovală a feței. Glandele parotide sunt ferme și neregulate la palpare, indolore sau puțin sensibile. Rareori se măresc glandele salivare submaxilare, sublinguale și palatine. În stadiile incipiente ale maladiei xerostomia apare în cazurile efortului fizic și psihoemoțional. În stadiile avansate senzația de gură uscată devine permanentă cu necesitatea de a bea lichide în timpul mesei, incapacitatea de a vorbi continuu cu dorința de umezire a gurii în timpul vorbirii. Mucoasa cavității bucale devine uscată și eritematoasă cu semne de cheratinizare; absența salivei dă senzații de arsură și traumatizarea ușoară a mucoasei. Limba este uscată, cu papilele filiforme atrofiate. Buzele sunt acoperite cu cruste, se determină stomatită angulară, glosita. Se observă progresarea cariei dentare cu instalarea adenției relative sau totale.

Manifestările extraglandulare sunt foarte variate și au un caracter sistemic. Artralgiile, redoarea matinală, artrita recidivantă necrozivă cu afectarea articulațiilor mici, mai rar afectarea articulațiilor mari sunt prezente aproximativ la 2/3 dintre pacienți. Polimiozita manifestată prin mialgii, slăbiciune musculară, sporirea neesențială a creatinfosfochinazei sangvine se semnalează în 2,5-10% din cazuri.

La majoritatea bolnavilor se determină adenopatii regionale cu implicarea ganglionilor limfatici submandibulari, cervicali, occipitali, supraclaviculari, la 1/3 dintre ei limfadenopatia poartă caracter generalizat cu hepato- și splenomegalie. Frecvența acestor simptome crește la pacienții cu vasculite și procese limfoproliferative maligne (limfom, pseudolinfom, macroglobulinemie Waldenström).

Altă manifestare clinică a sindromului Sjögren este **rinofaringolaringita subatrofică sau atrofică**. Uscăciunea mucoasei nazale se asociază cu formarea crustelor nazale și în lumenul tubilor auditivi, ce poate cauza otite și surditate temporară. Uscăciunea faringelui, laringelui și coardelor vocale determină disfonia.

La a treia parte dintre pacienți se determină **afectarea glandelor apocrine ale organelor genitale externe și vaginului** cu uscăciune, hiperemie și atrofie

a mucoasei vaginale, ce se manifestă clinic prin senzație de arsură cu dureri și prurit intens.

Afectarea tegumentelor este un simptom frecvent extraglandular al sindromului Sjögren și se exprimă prin uscăciunea pielii, cauzată de scăderea funcției secretorii a glandelor sebacee și micșorarea sudorației. Leziunile cutanate prezintă ulceratii și elemente vasculare, determinate de afectarea vaselor de calibru mic și mediu (purpură hiperglobulinemică, vasculită leucocitoclastică), erupții eritemato-papulare, maculare, urticarice. La 1/3 dintre pacienți se instalează sindromul Raynaud.

Afectarea sistemului respirator se determină aproximativ la 50% dintre pacienți și se manifestă prin uscăciunea tractului respirator și iritație bronșică cu instalarea bronșitei cronice, exprimată clinic prin tuse uscată. Apariția dispneei și scăderea capacității de difuzie a gazelor este determinată de afectarea interstițiului pulmonar (pneumonite interstițiale limfocitare, pneumonii recidivante, fibroză pulmonară alveolară).

Afectarea sistemului gastrointestinal se determină frecvent cu o exprimare clinică variată. Disfagia depistată relativ des este cauzată de xerostomie și micșorarea motilității esofagului. La mulți pacienți se dezvoltă gastrita cronică atrofică asociată cu infiltrate inflamatorii limfoplasmocitare și insuficiență secretorie importantă, manifestată prin sindromul dispepsiei gastrice (greutate și disconfort în epigastru după alimentare, eructații, grețuri, micșorarea apetitului cu alterarea senzațiilor gustative). Se stabilește o corelație directă între gradul xerostomiei și deprimarea secreției gastrice. Afectarea ficatului și căilor biliare (colangită scleroasă) se manifestă prin greutate și dureri în hipocondrul drept, grețuri, testele funcționale hepatice fiind modificate puțin.

Afectarea glandelor endocrine de tip autoimun în sindromul Sjögren se exprimă prin titre crescute de anticorpi antitireoglobulină și antimicrosom tiroidian cu constituirea mai frecvent a hipotiroidismului (în 10-15% din cazuri). Se presupune, că afectarea subclinică a glandei tiroide se întâlnește mai frecvent, ce se confirmă prin depistarea în 20-25% din cazuri a anticorpilor menționați. Diabetul zaharat se atestă rar.

La 20-30% din pacienți se remarcă **afectarea rinichilor**, mai frecvent a aparatului tubular: acidoză tubulară, aminoacidurie și fosfaturie. Ca urmare a acidozei tubulare poate evolua osteomalacia, nefrocalcinoza și hipokaliemia, ce contribuie la slăbiciune musculară. Dezvoltarea insuficienței renale cronice este rezultatul evoluției de lungă durată a acidozei tubulare. Mai rar pacienții suferă de glomerulonefrită membranoproliferativă și de glomerulopatie membranoasă, care clinic se prezintă cu proteinurie și cilindruerie. Forme severe de glomerulonefrită cu sindrom nefrotic se constată la pacienții cu sindrom Sjögren și crioglobulinemie mixtă. Instalarea insuficienței renale acute – consecință a trombozei arterelor renale poate fi cauza decesului pacienților cu sindrom Sjögren și vasculită productiv-distructivă.

Manifestările clinice ale **afectării sistemului nervos central** se exprimă prin leziuni de tipul scleroză multiplă, modificări patologice ale meningelor, lichidului

cefalorahidian; cerebrovasculită. **Polineuropatiile periferice** se manifestă prin dereglări senzitive, parestezii ale membrelor inferioare, polinevrite sau mononevrite, paralizii ale nervilor cranieni (III, IV, V, VII, X, XII).

COMPLICAȚII. Uscăciunea nazofaringelui și tractului respirator frecvent favorizează instalarea complicațiilor septice: sinuzite, traheobronșite recidivante și pneumonii. În condițiile micșorării cantității și proprietăților bactericide ale salivei se determină disbacterioza cavității bucale, ce se exprimă prin stomatite. Se poate asocia infecția secundară a cavității bucale, frecvent stafilococică, de asemenea, candido-micotică și virală. Se consideră complicație severă a keratoconjunctivitei sicca perforația corneei cu pierderea vederii. Afectarea glandelor parotide se poate complica cu formarea fistulelor, ce necesită intervenție chirurgicală. Depistarea limfadenopatiilor regionale hilare, mediastinale și/sau la distanță sugerează diagnosticul de limfom.

EXPLORĂRI PARACLINICE. La pacienții cu sindromul Sjögren sunt prezente multiple modificări hematologice, ca anemia, leucopenia, eozinofilia, sporirea vitezei de sedimentare a hematiilor, caracteristice unei boli sistemice autoimune. La o parte dintre bolnavi se semnalează hipergamaglobulinemie, prezența factorului reumatoid, celule lupice, nivele crescute de complexe imune și gama interferon. La 1/3 de pacienți se detectează crioglobuline. Imunoglobulinele de tipurile IgM și IgA se determină în crioprecipitatele și biopsiile glandelor parotide, IgM și IgG – în crioglobulinemia mixtă.

Anomaliile serologice se caracterizează prin prezența mai multor tipuri de autoanticorpi: antinucleari, anticanalicule ale glandelor salivare și antitireoglobulină. Depistarea anticorpilor (SS-A-anti Ro și SS-B-anti La) este de mare importanță pentru diagnosticul bolii, având o specificitate de 50-75% pentru această maladie.

La pacienții cu keratoconjunctivită sicca în cadrul cercetării oftalmologice se determină uscăciunea corneei, filamente de mucus fixate pe suprafața corneei și conjunctivei. Corneea prezintă eroziuni și microulceratii, care se evidențiază prin testul colorării cu soluție de 1% roz bengal, elucidând gradul afectărilor distrofice ale corneei și conjunctivei. Pentru estimarea obiectivă a secreției lacrimale se folosește testul Schirmer [Schirmer O., 1903], care constă în aplicarea unei panglici de hârtie de filtru cu lățimea de 1 cm în sacul conjunctival. Rezultatele se interpretează peste 5 minute, normal fiind umezirea hârtiei pe o lungime de 8-15 mm. Se consideră testul pozitiv în cazul imbibiției hârtiei până la 8 mm, chiar după o stimulare a secreției cu vapori de clorură de amoniu. Examenul oftalmologic cu lampa cu fantă după colorarea cu roz bengal reliefează defectele erozive ale conjunctivei și corneei.

Cu scopul evaluării funcției glandelor salivare se măsoară debitul salivar efectuat prin mai multe metode, una dintre care constă în aplicarea unui burete de bumbac sub limbă, timp de 3 minute cu determinarea diferenței dintre greutatea inițială și cea „umedă” a buretelui. O altă metodă simplă constă în a măsura greutatea unei bomboane după ținerea ei în gură timp de 3 minute.

Pentru estimarea funcției și dimensiunilor glandelor parotide se folosește metoda scintigrafică cu tehnетиu pertechnetat, care are o mare valoare diagnostică. Măsurarea dimensiunilor glandelor parotide se efectuează cu exactitate prin ecografie. Rezonanța magnetică nucleară este o metodă informativă în vederea cercetării amănunțite a stării glandelor parotide și a ganglionilor limfatici regionali. Sialografia parotidiană depistează structura neomogenă și defecte ale contrastării ducturilor parenchimului glandelor parotide. Confirmarea diagnosticului de sindrom Sjögren se efectuează prin biopsia mucoasei buzei inferioare (cu aspect normal vizual) cu depistarea infiltratului inflamator limfoplasmocitar.

CLASIFICAREA. Institutul de Reumatologie al Academiei de Științe Medicale din Federația Rusă.

I. **Evoluție:** subacută, cronică;

II. **Stadiul:** incipient, exprimat, tardiv;

III. **Gradul activității:** minimă (I), moderată (II), maximă (III);

IV. **Caracteristica clinico-morfologică și funcțională a afectărilor:**

Glandele salivare – sialodena parenchimotoasă (recidivantă), hipertrofia glandelor salivare, hipofuncția glandelor salivare de gradele I, II, III;

Glandele lacrimale și ochii – conjunctivita uscată, blefaroconjunctivita, keratoconjunctivita uscată (distrofia epitelului conjunctivei de gradele I, II, III, keratita filamentară), hipolacrimia de gradele I, II, III;

Cavitatea bucală, nazofaringe, traheea, bronhiile, vaginul – stomatita (recidivantă), rinofaringolaringita uscată subatrofică și atrofică, traheobronșita uscată, colpita uscată;

Sistemul reticuloendotelial – limfadenopatia regională și generalizată, hepatomegalia, pseudolinfom, limfom;

Articulații – artralgiile, artrite neerozive recidivante;

Seroase – poliserozita (pleurezie, pericardită, perisplenită, perihepatită);

Vase sanguine – sindrom Raynaud, vasculite destructive, purpura hiperglobulinemică recidivantă, purpura crioglobulinemică, purpura mixtă;

Pulmoni – pneumonia interstițială, fibroza pulmonară alveolară, pneumonia recidivantă, pneumonia cronică;

Rinichi – acidoza tubulară, glomerulonefrita;

Tubul digestiv – hipotonia esofagului, gastrita atrofică cu insuficiență secretorie, pancreatita;

Sistemul nervos – nevrita, polinevrita, polineuropatia, mielopoliradiculonevrita, cerebrovasculita.

DIAGNOSTIC POZITIV. Pentru stabilirea diagnosticului de sindrom Sjögren este util să se ia în considerare prezența combinației următoarelor simptome:

- artralgiile și/sau artrita recidivantă neerozivă cu afectarea articulațiilor mici;
- parotidita recidivantă și mărirea glandelor parotide;
- keratoconjunctivita sicca;
- xerostomia, caria dentară;

- sindromul Raynaud;
- sporirea vitezei de sedimentare a hematiilor (mai mult de 30 mm/oră);
- hipergamaglobulinemia;
- prezența factorului reumatoid (titru mai mare de 1:80).

Prezența a 4 și mai multor simptome permite în 80-90% de cazuri suspectarea sindromului Sjögren.

CRITERIILE DIAGNOSTICE

CRITERIILE PRELIMINARE PENTRU CLASIFICAREA SINDROMULUI SJÖGREN (VITALI C. ET AL, 1993)

I. Simptome subiective oculare (răspuns pozitiv la cel puțin una din cele trei întrebări):

- Aveți zilnic uscăciune a ochilor persistentă, ce durează mai mult de 3 luni?
- Aveți frecvent senzația intraoculară de corp străin?
- Folosiți lacrimi artificiale mai mult de 3 ori pe zi?

II. Simptome subiective bucale (răspuns pozitiv la cel puțin una din cele trei întrebări):

- Aveți de cel puțin 3 luni zilnic senzația de uscăciune a gurii?
- Ați observat mărirea repetată sau permanentă a glandelor salivare?
- Aveți necesitatea de a bea lichide în timpul mesei pentru a ajuta la înghițitul alimentelor?

III. Semne obiective oculare (rezultat pozitiv la cel puțin unul din cele două teste diagnostice):

- Testul Schirmer (mai puțin de 5 mm în 5 minute).
- Scorul cu rose Bengale (mai mare de 4 după sistemul van Bijsterveld).

IV. Cercetare histopatologică: scorul focusului mai mare de 1 pe biopsia de glandă salivară accesorie (Un focus este definit ca o aglomerare de cel puțin 50 de celule mononucleare; scorul focusului se definește prin numărul de focusuri prezente pe 4 mm de țesut glandular).

V. Afectarea glandelor salivare (rezultat pozitiv la cel puțin unul din cele trei teste diagnostice):

- Scintigrafie salivară.
- Sialografie parotidiană.
- Debit salivar fără stimulare (mai puțin de 5 ml în 15 minute).

VI. Autoanticorpi:

- Anticorpi SS-A=anti Ro și/sau SS-B=anti La.
- Anticorpi antinucleari.
- Factor reumatoid.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se efectuează cu artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, patologiiile autoimune ale ficatului și ale căilor biliare în asocieră cu sindromul Sjögren. De asemenea, se exclud maladiile în cadrul

căroră se tumefiază glandele salivare: infecții virale (virus oreillon, gripă, Epstein-Barr, Coxsachie A, cytomegalovirus, HIV), limfoame, tuberculoza, sarcoidoza, ciroza hepatică, acromegalia, amiloidoza.

TRATAMENT. Bolnavilor cu activitate mică a procesului patologic se indică preparate antiinflamatorii nesteroidice în asociere cu terapia locală. Mai frecvent se administrează Nimesil (100 mg/zi) sau diclofenac (150 mg/zi), indometacină (75 mg/zi), ortofen (75 mg/zi), brufen (600 mg/zi).

Pacienților cu activitate înaltă și manifestări sistemice ale sindromului Sjögren exprimate prin vasculite, afectare renală, pulmonară și a sistemului nervos, poliserozite, poliartrite este indicată terapia cu preparate glucocorticosteroide și citostatice. Prednisolonul se indică în doze de 30-60 mg/zi, în funcție de activitatea procesului inflamator, timp îndelungat, până la ameliorarea datelor clinice și paraclinice cu urmarea dozelor de întreținere. Citostaticele se indică în asociere cu preparatele glucocorticosteroide. Se recomandă azatioprin (50-150 mg/zi), sau clorambucil (4-6 mg/zi), ciclofosfamida (200 mg/1-2 ori/săptămână).

Puls-terapia cu glucocorticosteroizi și ciclofosfamidă (metilprednisolon – 1 g/zi i/v în perfuzie, trei zile consecutiv și ciclofosfamidă – 1 g/zi, i/v) reprezintă o metodă efektivă de tratament a pacienților cu manifestări sistemice severe ale sindromului Sjögren. Metodele extracorporale de tratament (hemisorbția, plasmafereza) în asociere cu puls-terapia sunt mai efective la bolnavii cu vasculită necrotică, glomerulonefrită, polinevrită și cerebrovasculită.

Unul din obiectivele tratamentului sindromului Sjögren este ameliorarea manifestărilor oculare și xerostomiei.

Terapia locală a **keratoconjunctivitei sicca** are ca scop lichidarea hipolacrimiei, preîntâmpinarea infecției secundare, ameliorarea proceselor de regenerare a epitelului conjunctivei și corneei. Prezența hipolacrimiei necesită indicarea lacrimilor artificiale, preparate ce conțin metilceluloză (lacrisert, lacril, tiarisol, lacrisin, clerz, lyteers), care restabilesc umectarea conjunctivei și spațiului precorneal. Frecvența administrării preparatelor depinde de gravitatea afectărilor oculare și diferă de la 3 până la 10 ori/zi. Cu scopul scăderii drenajului lacrimilor și păstrării secreției lacrimale reziduale se cauterizează punctele lacrimale cu blocarea căilor lacrimale, ceea ce duce la normalizarea metabolismului conjunctivei și corneei.

Pentru protecția corneei se folosesc lentilele moi de contact. Profilaxia infecției secundare se efectuează prin instilații intraoculare cu soluții de furacilină, levomicetină, ciprofloxacina. Ameliorarea proceselor de regenerare a epitelului conjunctivei și corneei se asigură prin indicarea unguentelor ce conțin solcoseril, metiluracil, riboflavin, tiamin.

Tratamentul **xerostomiei** include măsuri de prevenire a hiposalivației, a recidivelor parotiditei cronice, îmbunătățirea regenerării epitelului mucoasei cavității bucale și a infecțiilor secundare. Pacienților se recomandă respectarea măsurilor de igienă a cavității bucale cu folosirea pastelor de dinți, gelurilor elaborate special, evitarea alimentelor uscate, consumarea unui volum sporit de lichide.

Cu scopul diminuării inflamației glandelor parotide se folosesc aplicații cu soluții de dimexid (30-50%) în asociere cu heparină (25 000 UA la 150 ml 30%

soluție dimexid) și hidrocortizon (125 mg la 150 ml 30% soluție dimexid) timp de 20-30 minute zilnic, 10-15 proceduri. În cazurile dezvoltării parotiditei purulente în ducturile salivare parotidiene se introduc antibiotice cu administrarea locală a preparatelor antimicotice (nistatin, clotrimazol). De asemenea, se indică remedii parasimpaticomimetice ce stimulează secreția salivară (pilocarpină). Ameliorarea epitelizării mucoasei cavității bucale și marginii roșii a buzelor în cazurile apariției eroziunilor și fisurilor se realizează prin aplicarea uleiului de cătină, unguentelor de solcoseril și metiluracil.

Pentru remedierea uscăciunii cavității nazale frecvent intranasal se introduc meșe cu soluție izotonică de natriu. Uscăciunea vaginului se micșorează după folosirea gelurilor ce conțin ioduri și kalii. Pacienților cu afectarea traheii și bronhiilor se recomandă administrarea timp îndelungat a bromhexinului (8-16 mg 3 ori/zi, 2-3 luni).

PROGNOSTICUL în general este favorabil. Administrarea tratamentului adecvat, la timp, preîntâmpină progresarea maladiei, restabilește capacitatea de muncă a pacienților. Adresarea tardivă a pacientului și tratamentul incorect este cauza instalării rapide a manifestărilor severe sistemice, oftalmologice și stomatologice cu invalidizare precoce.

Bibliografie

1. Fox R., *Fifth International Symposium on Sjögren's Syndrome*. Arthritis Rheum 1996; 39 (2):195-6.
2. Homma M., Sugaj S., Tojo T., Miysaka N., Akizuki M., *Sjögren's Syndrome. State of the art*. Kugler Publications. Amsterdam/New York. 1994; 1-615.
3. Keogh KA et al., *Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Arthritis Rheum, 2005, 52: 262-268
4. Moutsopoulos HM., *New developments in Sjögren's syndrome*. Curr Opin Rheumatol 3:815, 2001
5. Moutsopoulos HM., *What would I do if I had Sjögren's syndrome*. Rheumatol Rev 2:17, 2003
6. Talal N et al., *Sjögren's syndrome. Clinical and Immunological Aspects*. Berlin, Springer 2007
7. Tambur AR et al., *Molecular analysis of HLA class II genes in primary Sjögren's syndrome: A study of Israeli and Greek non-Jewish patients*. Hum Immunol 36:235, 2003
8. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM: *Sjögren's syndrome*. In Connective Tissue Diseases, JF Belch, RB Zurier (eds). London, Chapman and Hall, 2005
9. Васильев В. И., Симонова Т. Н., Сафонова Т. Н., *Болезнь Шегрена*. Руководство по внутренним болезням "Ревматические болезни", под руководством Насоновой В. А., Бунчука Н. В. М., "Медицина", 1997; 196-210.
10. Маргусевич Н. А., *Первичный синдром Шегрена*. Автореферат кандидатской диссертации, Минск, 2000.

BOALA PAGET A OSULUI

Boala Paget a osului (*osteitis deformans*) este o maladie cronică localizată a scheletului (rareori generalizată), ce se caracterizează printr-o structură osoasă anormală, reprezentată prin resorbție osoasă în stadiile inițiale și ulterior - cu formare excesivă de os nou, slab funcțional, cu structură dezorganizată.

Incidența generală a maladiei înregistrând 3-4%, progresează odată cu vârsta și afectează preponderent populația după 45 de ani, mai frecvent - bărbații (raportul fiind de 3:2). Există diferențe geografice, referitor la răspândirea bolii, fiind depistată mai frecvent în Anglia, Statele Unite ale Americii, Australia, Franța, Germania și rareori în Scandinavia, China, Japonia, India, Africa. De menționat că agregarea familială a bolii constituie 16% din cazurile notificate.

ETIOLOGIA bolii, considerată multifactorială, nu este cunoscută. Până în prezent se discută rolul infecției virale, constituind una dintre multiplele ipoteze etiologice. Această teorie este susținută de mai multe argumente, cele mai importante fiind: modificările degenerative ale osteoclastelor, cu incluziuni nucleare tubulofilamentoase, asemănătoare nucleocapsidelor virale din celulele nervoase infectate viral în panencefalită sclerozantă; de asemenea, se sugerează că incluziunile intranucleare din osteoclaste ar fi de fapt nucleocapside de virus rujeolic. Această ipoteză se confirmă și prin depistarea anticorpilor antivirali (antirujeolic, antiparamixovirus, antiparvovirus, antivirul respirator sincițial) cu titru semnificativ crescut și prin supresiunea procesului inflamator cronic în cazul administrării preparatelor antiinflamatorii nesteroidiene sau a corticosteroizilor.

O altă **ipoteză** este cea **ereditară**, adevărată în temeiul cazurilor de agregare familială și prevalență sporită a bolii în anumite grupuri etnice, deși nu s-a determinat o distincție semnificativă în cercetarea complexului de histocompatibilitate a antigenilor HLA.

Ipoteza neoplazică este susținută de aspectul histologic al osteoclastelor din osul afectat (pagetoid), caracteristic în unele cazuri unei leziuni neoplazice sarcomatoase, și rezultatul analizei terapeutice pozitive la preparatul anticanceros - mitomicin (inhibitor al ARN-sintetazei). Frecvența crescută a localizărilor de os pagetoid în segmentele osoase, care se supun frecvent efortului mecanic (sacru, vertebrele lombare), confirmă **ipoteza traumatică**. Sunt polemizate și alte ipoteze, neargumentate definitiv: vasculară, endocrină, imunologică.

PATOGENIE. În patogenia bolii e semnificativ dezechilibrul dintre cele două procese de osteoliză și formare osoasă, ce cauzează inițial resorbția osoasă excesivă și, ulterior, formarea exagerată de os nou, dezorganizat și cu structură anormală, rapid resorbit de osteoclastele hiperactive.

În perioada activă a bolii se observă o hiperactivitate a osteoclastelor și a osteoblastelor, proces ce afectează matricea proteică a osului. Inițial se determină o

resorbție excesivă a osului de către osteoclaste, ce generează leziuni caracteristice *fazei de osteoliză pagetoidă*, cu destrucție osteoporotică și creșterea eliminării urinare de hidroxiprolină și hidroxilizină, reprezentând markerii catabolismului colagenului osos, cu dezvoltarea balanței negative a calciului.

Următoarea fază este reprezentată de hiperactivitatea atât a osteoclastelor, cât și a osteoblastelor cu prelungirea excesivă a resorbției osoase și formarea excesivă de os nou. Ulterior se instalează *faza osteoplastică* sau *sclerotică*, care se caracterizează prin activitatea sporită a osteoblastelor, ce contribuie la formarea țesutului osos nou pagetoid defectuos, caracteristic osului embrionar. Acest proces se asociază cu activitatea sporită a anabolismului osos, determinată prin creșterea fosfatazei alcaline serice, dehidrogenazei izocitrică, imidopeptidazei, prolinimidopeptidazei și cu instalarea balanței pozitive a calciului. În perioada inactivă a bolii se accentuează reducerea activității osteoclastelor și osteoblastelor.

MORFOPATOLOGIE. Un factor caracteristic pentru boala Paget a osului constituie afectarea țesutului osos, mai frecvent lezând oasele craniului, bazinului, gambei, vertebrele. Pentru morfopatologia acestei boli e semnificativă depistarea unui focar de resorbție intensivă până la câțiva centimetri în diametru (*faza osteolitică*) cu o cantitate sporită de osteoclaste anormale, multinucleare, de dimensiuni mari. Concomitent, se formează intensiv și haotic țesutul osos nou, ce determină arhitectonica dezorganizată a osului în care alternează zonele de os trabecular cu zone de os lamelar, redând un aspect de „mozaic” neuniform, ce condiționează mărirea diametrului osului afectat. Osul pagetic este abundent vascularizat cu un număr sporit de capilare, cu sistemul arteriolar și venos dilatat, ce favorizează intensitatea fluxului sangvin. Țesutul osos nou format fiind mai flasc (distinctiv de cel normal), determină deformarea scheletului și pseudofracturi transverse corticale. În faza inactivă a maladiei zona osoasă afectată se substituie cu țesut structural normal (în *faza sclerotică*).

TABLOU CLINIC. Boala Paget a osului evoluează asimptomatic în 80% de cazuri și este diagnosticată întâmplător la un examen radiologic (radiografia de craniu, bazin) sau biochimic (fosfataza alcalină serică) în contextul unor cercetări paraclinice de rutină, manifestându-se clinic în cazul apariției complicațiilor. Expresările clinice pot fi variate în funcție de gradul de extensie a bolii, de viteza de progresare, prezența complicațiilor și de segmentul osos afectat.

Cel mai frecvent și stereotip simptom clinic este *durerea*, care apare în regiunea osului afectat; este permanentă, profundă, sfredelitoare, accentuată nocturn și în timpul mișcărilor sau altor presiuni locale. Survenirea durerii osoase se explică prin următoarele manifestări fiziologice: sporirea presiunii intramedulare pe fundalul vascularizației intense osoase; apariția microfracturilor corticalei osului afectat; dezvoltarea artrozei secundare cu distorsiunea fațetelor articulare, în special a articulațiilor mari (45%), ce determină durerea articulară fiziologică. În caz de afectare a vertebrelor se produce compresiunea rădăcinilor nervoase cu apariția durerilor radiculare. Cel mai frecvent se afectează vertebrele lombare cu

modificarea lordozei și dezvoltarea cifozei coloanei vertebrale, cauzând deformarea și scurtarea trunchiului.

Simptomatologia bolii este diversă și depinde de segmentul osos afectat. În cazul **afectării oaselor craniului** pot apărea fatigabilitatea, apatia, letargia, ce se explică prin solicitarea debitului cardiac în condițiile necesarului sporit al osului pagetoid, cu instalarea sindromului de furt pagetic (sângele este șuntat de la creier în circulația carotidiană externă), ce condiționează manifestarea anoxiei cerebrale secundare. Deformarea pagetoidă a scheletului facial se întâlnește rareori. La unii pacienți se extind dimensiunile craniului, se pot contura trăsăturile feței cu accentuare frontală și dilatație a venelor scalpului, ce se manifestă prin „*facies leonica*”, cu afectarea vorbirii, masticăției și a dentiției. Compresiunea mecanică a nervilor cranieni poate genera edemul papilei optice, atrofie optică, surditate. Reducerea rezistenței osoase și afectarea vaselor sangvine în lezarea pagetoidă a bazei craniului cauzează insuficiența vertebrobazilară, compresiunea creierului, hidrocefalia și compresiunea nervilor cranieni (IX, X, XI, XII). De asemenea, poate afecta măduva spinării, dezvoltând parapareze și tetrapareze; se instalează disfuncția cerebelului. Defectul pagetoid al osului temporal cauzează alterarea oaselor mici ale urechii interne cu scăderea progresivă a acuității auditive.

Frecvent se depistează **afectarea articulațiilor** cu dezvoltarea osteoartrozei, în special a articulațiilor mari. O coxopatie pagetică determină îngustarea interliniei articulare, protruzia medială și superioară a capului femural, afectarea colului femural, ce condiționează deformarea bazinului și contractura în flexiune a șoldului.

Pe parcursul evoluției maladiei se afectează oasele lungi, în special ale membrilor inferioare, care devin incurbate de-a lungul inserției mușchilor regionali, femurul incurbându-se lateral, iar tibia – anterior. Mai rar se alterează scapulele, coastele, claviculele.

Simplom caracteristic este creșterea temperaturii locale în regiunea oaselor afectate, determinată de sporirea fluxului sangvin osos și cutanat. În cazul afectărilor generalizate (peste 30% din masa scheletică) sunt interesați parametrii hemodinamici, se măresc dimensiunile cordului cu sau fără semne de insuficiență cardiacă, cu debit cardiac crescut.

COMPLICAȚII. În cadrul acestei boli se pot stabili următoarele complicații: **sindromul hiperchinet** cu instalarea insuficienței cardiace; în 10% de cazuri în faza osteolitică apar **fracturi patologice**, mai frecvent la nivelul oaselor lungi, care pot fi incomplete (pseudofracturi corticale) sau complete. Consolidarea rapidă a fracturilor prezintă un risc sporit de **degenerare sarcomatoasă**, care apare la 1% dintre bolnavii cu boala Paget. Leziunile multicentrice pagetoide mai frecvent se malignizează, decât cele monocentrice, determinând în unele cazuri osteosarcomul craniului și bolții craniene, care se manifestă clinic prin intensificarea durerilor osoase și tumefiere regională. Uneori osul pagetoid dă naștere la tumori cu evoluție benignă.

Imobilizarea prelungită în urma fracturilor patologice contribuie la dezechilibrarea balanței calcice cu instalarea hiper calciuriei și mai rar - hiper calcemiei, care creează condiții pentru **litiază urinară**. În cazurile grave ale bolii crește turnover-ul acizilor nucleici ai celulelor metabolic active ale osului, generând **hiperuricemia și guta**.

EXPLORĂRI PARACLINICE. Examenul paraclinic are importanță în aprecierea evoluției, activității și extensiei procesului patologic. La pacienții cu boala Paget a osului se determină creșterea **fosfatazei alcaline serice** (de aproximativ 10 ori), în special a izoenzimei osoase, ce denotă hiperactivitatea osteoblastelor. Nivelul ei scade după o imobilizare prelungită, iar în cazul transformării sarcomatoase a leziunii pagetoide acest indice crește esențial. De asemenea, crește **hidroxiprolina urinară** (de aproximativ 6-8 ori), ce reflectă hiperactivitatea osteoclastelor.

În cazurile generalizate și în imobilizări prelungite sau după fracturi apare un dezechilibru între resorbția osoasă excesivă și formarea exagerată de os nou în favoarea primei, ce determină o hiper calciurie și foarte rar hiper calcemie. Suspecția de asociere a bolii cu hiperparatiroidismul primar impune cercetarea obligatorie a **parathormonului**.

Modificările radiografice sunt cele mai importante în diagnosticul maladiei, elucidând extensia procesului patologic. Cel mai frecvent se afectează oasele pelvisului, femurului, craniului, tibiei, coloanei lombare; mai rar - claviculele, coastele, oasele mici. Tabloul radiografic se diferențiază în funcție de localizare și faza bolii. Inițial, în **faza osteoporotică**, se determină un focar de osteoliză de diferite dimensiuni, delimitat de țesutul osos normal. În oasele plate, de exemplu, craniul, aceste zone se depistează în regiunile frontală, parietală și occipitală (*osteoporosis circumscripta*). În oasele lungi se remarcă zone de osteoliză la extremitatea osului, care progresează către cealaltă extremitate. Ulterior, focarele de osteoliză devin zone de osteocondensare, cu formare de os anormal structurat. În **faza osteoblastică** oasele afectate se îngroșă, devin neuniforme, cu densitate crescută; zonele neuniforme de osteocondensare izolându-se prin focare de osteoliză și linii perpendiculare de radiotransparență (fracturi incomplete), în special în oasele lungi. Prin radiografie se evidențiază calcificări arteriale (depunerea calciului în media arteriolelor).

Examenul scintigrafic cu ^{99}Te -difosfonat, în special în faza osteoblastică, oferă informație privind formarea osului nou, anormal structurat și localizarea leziunilor pagetoide.

În baza temperaturii crescute în regiunea segmentelor osoase afectate, determinată prin **termografia cutanată** locală, se poate stabili activitatea bolii, fiind mai intensă în faza osteoporotică, în care leziunea osoasă pagetoidă este intens vascularizată.

DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL. Examenul de laborator relevă nivele crescute de fosfatază alcalină serică și excreție urinară crescută de hidroxiprolină.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe depistarea radiografică a leziunilor osoase cu zone de osteoliză și osteocondensare, asociate cu manifestări specifice clinice (deformări osoase).

Scintigrafia osoasă permite aprecierea gradului de răspândire a procesului patologic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face, în funcție de localizarea procesului patologic și faza evolutivă a bolii, cu următoarele patologii: afectarea osoasă în mielomul multiplu, boala Albers-Schonberg, metastaze osoase.

În cadrul mielomului multiplu cu afectarea craniului se determină focare osteolitice de mărimi variabile, net delimitate și cu localizare difuză, ce-i conferă un aspect de craniu „mâncat de molii”, spre deosebire de leziunea osteoporotică pagetoidă a craniului (în faza osteolitică), localizată predominant frontal sau temporal, unde se depistează o zonă osteolitică mare și difuz delimitată, asociată cu zone de osteocondensare.

Afectările vertebrale în faza osteoblastică a leziunii pagetoide se manifestă prin zone neuniforme de osteocondensare, însoțite de creșterea dimensiunilor vertebrelor. Boala „oaselor de marmoră” (Albers-Schonberg) se caracterizează prin osteoscleroză însemnată a platourilor vertebrale, dând vertebrei profil caracteristic, cu platouri hiperdense și centru hipodens (leziune osteopetrozică vertebrală).

Unele tumori ale prostatei, ale glandelor mamare și tiroidei produc metastaze în oasele bazinului, prezentându-se prin leziuni osoase osteocondensante limitate, spre deosebire de boala Paget, unde se depistează zone neregulate de osteocondensare, asociate cu îngroșarea liniei iliopectinee și deformarea bazinului. Confirmarea diagnosticului se face prin biopsie osoasă.

TRATAMENTUL bolii Paget a osului se aplică în cazurile stabilirii formei răspândite a bolii, deformării rapid progresive a extremităților, asocierii durerii persistente a oaselor afectate, hipercalcemiei și litiazei renale, hipercalcemiei, creșterii mai mult de 2 ori a nivelului de fosfatază alcalină serică și hidroxiprolinei urinare, complicațiilor (fracturi patologice, simptome neurologice, insuficiență cardiacă). Prognosticul se consideră nefavorabil în situațiile de localizare a procesului patologic în regiunile: temporală (risc de surditate), baza craniului (risc de invaginație bazilară), coloanei vertebrale cu afectarea nervilor, ce impune terapia medicamentoasă. Pacienții care prezintă o formă de maladie localizată și fără simptome nu necesită tratament.

În tratamentul specific al bolii se folosesc trei grupe de bază de preparate, care suprimă resorbția țesutului osos: bifosfonații, calcitoninele și medicamentele citotoxice. Aceste remedii nu se administrează în faza sclerotică a bolii și în cazurile de degenerare sarcomatoasă a oaselor afectate.

Bifosfonații sunt derivații acidului difosfonic, rezistenți la degradarea enzimatică prin pirofosfataze. Fixându-se pe cristalele de hidroxiapatită, ele consolidează faza minerală a osului prin inhibiția formării și resorbției hidroxiapatitei și a precursorilor ei amorfi. Din cantitatea substanței absorbite în intestin (au o absorbție intestinală slabă) 50% se acumulează în os, restul eliminându-se în stare

intactă prin rinichi și scad *turnoverul* osos crescut, caracteristic bolii în perioada activă. **Etidronatul (DIDRONEL)**, fiind unul din bifosfonații frecvent utilizați, se administrează inițial în doze de până la 10-15 mg/kg/zi. Efectul lui se manifestă peste 1-3 luni prin micșorarea sindromului de durere, fosfatazei alcaline serice și hidroxiprolinei urinare. În cazul rezultatului pozitiv, doza respectivă se administrează încă 3 luni, sau se majorează în lipsa efectului până la 20 mg/kg/zi.

Pamidronatul (AREDIA) este un compus mai activ, comparativ cu etidronatul, se aplică i/v în doză de 30-60 mg/zi în perfuzii lente (4 ore) timp de trei zile consecutiv; se poate administra și per os – 250-600 mg/24 ore, cura de tratament fiind de câteva luni.

Alendronatul (FOSAMAX) administrat în doză de 40 mg/zi s-a dovedit a fi mai activ decât etidronatul de aproximativ 700 de ori. Efectul pozitiv al bifosfonaților se păstrează timp îndelungat (mai mult de un an) după întreruperea tratamentului. În calitate de efecte secundare ale bifosfonaților s-au semnalat iritațiile și ulcerările esofagiene. Se recomandă de asociat la tratamentul cu bifosfonați un supliment de calciu (1-1,5 g/zi) și vitamina D (400 U.I./zi).

Calcitonina este recomandată în faza de osteoliză pagetoidă, asociată cu destrucție osoasă și în situațiile care necesită obținerea unui efect rapid (durere intensă în regiunea afectată, manifestări neurologice, insuficiență cardiacă). Calcitonina, fiind un hormon hipocalcemiant și hiperfosfatemiant, acționează direct pe osteoclaste, inhibând resorbția osoasă, ce se manifestă clinic (după prima lună de tratament) prin scăderea fosfatazei alcaline serice și a hidroxiprolinuriei. În prezent se folosesc produși sintetici ai calcitoninei de trei specii: de somon (*miacalcic* 80 U.I.), de porc (*calcitar* 160 U.I.) și de om (*cibacalcin* 0,5 mg). Aceste preparate se administrează inițial câte 100 UI/zi, s/c sau i/m (timp de o lună), ulterior 100 UI/zi de 3 ori pe săptămână și mai apoi 50 UI pe săptămână timp de 1-2 ani și uneori toată viața. Întreținerea tratamentului se poate face cu administrarea de pufuri de spray nazal de calcitonină de somon – *miacalcic nazal* (un puf echivalează cu 50 UI). Ca reacții secundare au fost relevate grețurile și senzațiile de căldură; rezistență la calcitonină după o perioadă mai îndelungată de administrare (1-2 ani). Pentru intensificarea efectelor terapeutice și scăderea frecvenței efectelor adverse se combină preparatele de calcitonină cu bifosfonați.

În formele de boală rezistente la calcitonină se folosesc **preparate citotoxice**, efectul lor fiind inhibarea RNA-sintetazei, ce contribuie la scăderea activității osteoblastelor și osteoclastelor, cu micșorarea resorbției osoase și formarea exagerată de os nou anormal structurat. Ele scad *turnoverul* osos, sporit pe parcursul evoluției bolii. Se aplică tratamentul cu **mitramicină** (10-15 mg/kg/zi, i/v, perfuzie lentă, timp de 5-10 zile) sau **actinomicină D** (0,5 mg/zi -5 zile, perfuzie). Consecințele adverse toxice hepatice, renale, hematologice limitează mult indicațiile pentru tratament.

Alte soluții terapeutice care vizează reducerea preluării anormale a calciului de către osul pagetoid și glucagon, procese ce stimulează producția patologică

endogenă de calcitonină, implică administrarea de *fluorură de sodiu (Ossin)*, fiind un remediu terapeutic rareori utilizat în cadrul maladiei (o pastilă de 20 mg de 2 ori pe zi timp de 3 luni).

Suplimentar terapiei specifice a bolii, în cazul sindromului algic pronunțat, se administrează AINS: nimesil (100 mg/zi) sau diclofenac (150 mg/zi), indometacină (75-150 mg/zi).

Corticosteroidii scad *turnoverul* osos crescut prin aplicarea dozelor mari (100 mg/zi) timp îndelungat, dar din cauza osteoporozei și altor reacții secundare, indicația lor este limitată.

Pentru corecția deformărilor osoase sau înlocuirea articulației șoldului se aplică terapia ortopedică.

PROGNOSTICUL este nefavorabil în caz de evoluție rapidă a bolii cu afectări osoase multiple de dimensiuni mari, care produc deformări osoase și fracturi, cu instalarea dereglărilor neurologice. Agravează prognosticul tumorile osoase, atât benigne (tumori granulomatoase; din celule gigante), cât și maligne (tumoare sarcomatoasă).

Bibliografie

1. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, et al., *Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States*. J Bone Miner Res. Mar 2007;15(3):461-5.
2. Altman RD, Brown M, Gargano F., *Low back pain in Paget's disease of bone*. Clin Orthop Relat Res. Apr 2007;(217):152-61.
3. Alvarez L, Guacabens N, Peris P, et al., *Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease*. J Bone Miner Res. Mar 2005;10(3):458-65.
4. Cooper C, Dennison E, Schafheutle K, et al., *Epidemiology of Paget's disease of bone*. Bone. May 2007, (5 Suppl):3S-5S.
5. Dove J., *Complete fractures of the femur in Paget's disease of bone*. J Bone Joint Surg Br. Feb 2003;62-B(1):12-7.
6. Ioniță R., *Esențialul în reumatologie*. Ed.2-a, București, 2007.
7. Meryl S., *Metabolic bone disease*. În Textbook of Rheumatology. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge Ed, 1997, Saunders, Ed, 1573.
8. Păun R., *Tratat de Medicină Internă, Reumatologie*, vol. II, Edit. Medicală, 1999, 1400.
9. Popescu E., Ionescu R., *Compendiu de reumatologie*. Edit. Tehnică, 1997, 337.
10. Selby PL, Davie MW, Ralston SH, et al., *Guidelines on the management of Paget's disease of bone*. Bone. Sep 2002;31(3):366-73.
11. Woitge HW, Oberwittler H, Heichel S, et al., *Short- and long-term effects of ibandronate treatment on bone turnover*. In Paget disease of bone. Clin Chem. May 2004;46(5):684-90.

OSTEOARTROZA

Mulți ani osteoartroza (OA) era considerată o boală articulară degenerativă, fiind în raport cu procesele de îmbătrânire fiziologică a organismului uman. În procesul de îmbătrânire au loc involuții ale tuturor organelor, inclusiv ale scheletului, în care se observă rarefierea osului și modificări articulare definite ca degenerativ-involutive. Dovadă în favoarea acesteia este incidența la 97-100% a artrozei la vârsta de peste 65 ani. Totodată boala poate fi observată și la pacienți de vârstă mai tânără (30-40 și chiar 20 de ani). În ultimii ani aceste păreri au fost revizuite, presupunându-se că la baza dezvoltării bolii artrozice stau interacțiuni de mecanisme complexe doar parțial cauzate de modificări de vârstă (degenerative) ale componentelor articulare, OA considerându-se rezultatul interacțiunii proceselor active degenerative și reparative. Factori favorizanți ai OA sunt: predispoziția genetică, dereglările biomecanice (suprasolicitarea mecanică a articulației) și metabolice, inflamația locală etc. Diversitatea fiziopatologică, clinico-evolutivă, caracterul progresării bolii argumentează așa termen ca boala artrozică.

Osteoartroza este una din cele mai vechi boli ale omenirii. Semne de leziuni artrozice au fost depistate în cercetările arheologice pe scheletele oamenilor antici. Termenul de artroză a fost propus în anul 1911 de F.von Müller. În literatura anglo-saxonă, boala este numită „osteoartrită”, astfel evidențiindu-se rolul procesului inflamator în dezvoltarea și progresarea ei. Aceasta are explicațiile sale, deoarece, la mulți pacienți, la diferite etape ale bolii, se observă semne locale (sinovită secundară) ale inflamației cu creșterea mediatorilor proinflamatori în cartilajul articular, deși mai puțin pronunțate decât în poliartrita reumatoidă.

Osteoartroza afectează zeci de milioane de oameni, fiind cea mai frecventă afecțiune articulară, observându-se la circa 10-20% din populația lumii și constituind circa 80% din toate bolile articulare. Semnele radiologice se observă mai frecvent decât cele clinice, dar frecvența lor sporește cu vârsta, mărindu-se de 2-10 ori de la vârsta de 35 de ani până la 65 de ani. După vârsta de 35 de ani, circa 50% din populație atestă leziuni artrozice, iar după vârsta de 55 de ani – peste 80% din populație. Până la vârsta de 55 de ani distribuția OA la bărbați și la femei este similară, la vârstă mai înaintată, femeile sunt afectate mai frecvent. Osteoartroza articulațiilor genunchiului (gonartroza) și poliosteoartroza nodulară se observă mai frecvent la femei, iar bărbații suferă mai frecvent de osteoartroză coxofemurală (coxartroză). La bătrânii peste 65 de ani, OA constituie aproximativ ½ din maladiile cronice și, deoarece numărul persoanelor în vârstă mai mare de 50 ani sporește progresiv (în țările dezvoltate se va dubla până în anul 2020),

costul acestei boli crește dramatic. Cu toate că osteoartroza nu influențează prognosticul vieții, maladia este una dintre cele mai frecvente cauze ale pierderii vitalității, cedând numai în fața cardiopatiei ischemice. Osteoartroza este cea mai frecventă indicație pentru endoprotezarea articulară.

DEFINIȚIE. Conform concepțiilor moderne, artrozele constituie un grup de artropatii cronice eterogene de etiologie diferită, dar cu semne clinice, biologice și morfologice comune, care afectează articulațiile periferice sau vertebrale, caracterizate morfologic prin leziuni regresiv-degenerative ale cartilajului hialin articular, cu interesarea osului subcondral, sinovialei și țesuturilor moi periarticulare (ligamente, capsula articulară și mușchii periarticulari) și clinic – prin dureri, deformări și limitarea mișcărilor articulațiilor respective. Osteoartroza poate fi definită morfologic și clinic. Mulți oameni cu modificări morfologice și radiologice evidente de OA nu prezintă manifestări clinice. Din punct de vedere clinic, cea mai reușită definiție ar fi combinația definiției morfologice cu cea clinică.

NOȚIUNI MORFOFUNCȚIONALE. Colagenul este cea mai răspândită proteină din organismul uman, conținutul ei atinge 20-30% din masa corporală. Sunt cunoscute circa 14 tipuri de colagen. Structura unică le permite acestora să-și exercite funcția (*tab. 1, fig. 1*).

Tabelul 1

TIPURILE DE COLAGEN ȘI REPARTIZAREA LOR TISULARĂ

Tipul	Clasa	Repartizarea tisulară
I II III	Interstițial Interstițial	Oase, tendoane, capsula sinovială și articulară, piele Cartilaj hialin, corp vitros
IV V	Interstițial Membrană bazală Interstițial	Vase sangvine, intestin Lamina densa a membranei bazale
VI VII VIII IX X XI XII XIII XIV	Nefibrilat Nefibrilat Cu lanțuri scurte FACIT Cu lanțuri scurte Interstițial FACIT* nefibrilat	Intima aortei, piele, rinichi, mușchi Amnion, fibre fixante dermoepidermale Celule endoteliale, membrana descemetică, corneea Zona de creștere a cartilajului Cartilaj hialin Celule endoteliale Piele, tendoane

*FACIT – colagen fibrilat cu spirale triple întrerupte (*Fibril-associated collagens with interrupted triple helices*).

Spirala triplă constituie particularitatea structurală principală a colagenului. Aceasta este construită din 3 lanțuri polipeptide (α -lanțuri), rotite împrejurul lor

și a lanțului principal în dreapta. Întinse de la grupele aminate până la terminațiile carboxile ambele α -lanțuri au și grupe (fără structură în lanț) numite telopeptide. În tipurile principale de collagen interstițial lanțurile spiralate sunt incontinue, iar în alte colagene (nefibrilate, cu lanțuri scurte, FACIT), lanțurile pot avea sectoare nespiralate cu durata de 1-12 segmente.

Structura primară a α -lanțurilor se caracterizează prin repetarea tripletului X-Y-Glicină. X și Y pot fi orice aminoacid, mai frecvent totuși sunt prolina și hidroxiprolina. Mai bine de 25% de fragmente terminale ale tripletului sunt constituite din prolina și hidroxiprolina. La fel de frecvent se observă și hidroxilizina. În majoritatea colagenelor interstițiale (tipurile I și XI) tripletul lanțului conține ≈ 1000 de triplete de aminoacizi X-Y-Glicină.

Colagenele interstițiale (fibrilate) – tipurile I, II, III, V, XI – sunt cea mai mare clasă de collagen care formează structura intercelulară a majorității țesuturilor. Au aceeași caracteristică de rezistență la rupere ca și sârma de oțel. FACIT (collagen fibrilat cu întreruperi spiralate) – tipurile IX, XII, XIV – sunt legate de colagenele principale (fibrilate) și se întâlnesc în aceleași țesuturi. Unele colagene au structură și funcție specifice: collagenul membranei bazale – tip IV; colagene nefibrilate – tipurile VI, VII, XIII; collagen cu lanțuri scurte – tipul VIII, X.

Cele mai importante enzime responsabile de clivarea collagenului de tip I aparțin grupului de metaloproteaze matriceale. Acest ferment (MMP1) ce se sintetizează în formă neactivă, activându-se, clivează collagenul la un loc specific (la 75% de la terminația aminică), apoi jelatinaza și stromalizina distrug fragmentele formate. Activitatea collagenazelor poate fi inhibată de macroglobulina și inhibitorul tisular al metaloproteinazei.

Fibrele de elastină, elemente ale țesutului conjunctiv, pot să se alungească la hidratare, constituind o parte importantă a masei solide a multor țesuturi (ligamente până la 70-80%, pulmoni și vase sangvine mari, așa ca aorta – 30-60%, pielea – 2-5%). Elastina este un polipeptid constituit din monomeri de tropoelastină, care conține 850 aminoacizi (preponderent valină, prolina, glicină și alanină). Elastaza, o serinprotează, este fermentul ce controlează distrugerea elastinei. Elastaza component în țesuturi, macrofage, leucocite și trombocite, este potentă

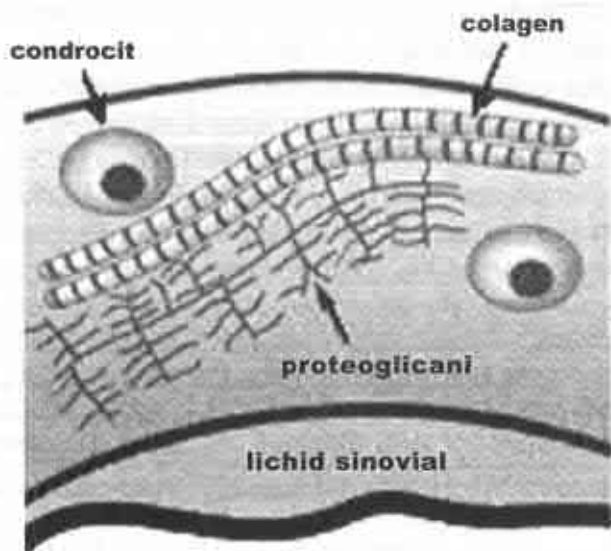


Fig. 1. Componentele principale ale cartilajului articular

să altereze peretele vaselor sangvine cu formare ulterioară de anevrisme în vasculite. Concentrația urinară a desmozinei este un indicator al degradării elastinei.

Proteoglicanii sunt glicoproteine ce conțin unul sau câteva lanțuri de glicozaminoglicani sulfatați (GAG). Glicozaminoglicanii sunt de 5 tipuri: condroitin sulfatul, dermatan sulfatul, heparan sulfatul, heparin sulfatul și keratan sulfatul. Proteoglicanii sunt sintetizați de către celulele țesutului conjunctiv. Ei pot rămâne atașați de suprafața celulelor (sindecan, betaglican), de componentele intercelulare (serglicina) sau membranei bazale (perglican). Proteoglicanii atașați de celule conțin heparin/heparansulfat sau condroitinsulfat. Ei sunt secretați de asemenea și în matricea extracelulară (agrecan, vizican, decorin, biglican, fibromodulin), în acest caz ei sunt constituiți în special din condroitinsulfat, dermatansulfat și keratansulfat.

Proteoglicanii sunt distruși de proteinaze, eliberează GAG, ultimii sunt capturați de celule prin endocitoză, apoi sunt distruși în lizozomi de către glicozidaze și sulfataze. Defecte în structura și funcția acestor fermenți provoacă boli numite mucopolizaharidoze.

Membrana sinovială normală este formată dintr-un strat de celule sinoviale cu grosimea de 1-3 celule. Ea acoperă toate structurile intraarticulare, în afara suprafețelor cartilajului. Celulele sinoviale sunt bogate în collagen de tip I și proteoglicani. Sunt 2 tipuri de celule sinoviale, deosebindu-se numai la microscopie electronică: celule de tip A, asemănătoare macrofagelor, care sunt fagocite; celule de tip B, asemănătoare fibroblastelor, care secretă hialuronat ce mărește vâscozitatea lichidului sinovial. În membrana sinovială s-au găsit și alte celule: prezentatoare de antigen (celule dendritice) și labrocite. Membrana sinovială nu posedă membrană bazală limitantă; conține lipide, vase limfatice, microvase fenestrate și fibre vasculare pornite din capsulă și țesuturile periarticulare. Vâscozitatea lichidului se datorează acidului hialuronic secretat de sinoviocitele de tip B. Lichidul sinovial după consistență și aspect se aseamănă cu albușul de ou, el este transparent, incolor, în cantitate ce formează o peliculă subțire ce acoperă membrana sinovială și cartilajul. Lichidul sinovial normal conține mai puțin de 200 celule/ml, dintre care neutrofile <25%, proteine 1,3-1,7 g/dl (13-17 g/l – 20% din conținutul plasmatic de proteine), glucoză până la 20 mg/dl (0,1 mmol/l).

Cartilajul articular nu este vascularizat și nu are terminații nervoase, funcții îndeplinite de țesutul conjunctiv adiacent. Datorită construcției unice a matricei extracelulare cartilajul îndeplinește funcția de amortizare și acumulare a energiei mecanice și se opune forțelor deviatorii. Cartilajul normal este constituit din celule specializate – condrocite, care determină sinteza și restabilirea matricei. Matricea extracelulară este compusă predominant din collagen și proteoglicani (colagenul de tip II constituie 90%). Collagenul formează o rețea de fibre, determinând structura cartilajului. Proteoglicanii formează agregări supramoleculare (agrecan) cu masă moleculară mare. Proteoglicanii se includ în structura collagenului. Moleculele de proteoglicani încărcate cu sarcină negativă se resping reciproc, determinând întinderea collagenului, căreia se opun proprietățile elastice ale lui. Se creează un echilibru între forțele de întindere și comprimare. Apa este

un element important al cartilajului articular, constituind circa 80% din masa lui. Ea se reține în cartilaj datorită interacțiunii cu agregatele de proteoglicani.

În cartilaj se disting 4 zone:

- 1) **Zona superficială (tangentială)** este cea mai mică (10%), este constituită din fibre de colagen subțiri situate orizontal față de suprafața osului subcondral. Conține puține GAG, numindu-se încă și *plastină strălucitoare*.
- 2) **Zona medie (intermediară)** – cea mai mare (50%). Fibrele de colagen sunt mai groase și se situează în formă de fascicule radiale. Conține mulți proteoglicani și apă.
- 3) **Zona adâncă (radială)** – constituie circa 20% și conține cele mai multe fibre de colagen, situate radial (perpendicular) suprafeței osului subcondral. În această zonă sunt multe condrocite.
- 4) **Zona calcinării** limitează cartilajul de osul subcondral. Fibrele de colagen pătrund prin această zonă și fixează cartilajul la os.

Condrocitele primesc substanțe nutritive datorită difuziei din lichidul sinovial. Difuzia se ameliorează la creșterea forțelor ce acționează asupra articulației. La exercițiu apa din cartilaj trece în spațiul sinovial. În stare de repaus proprietățile hidrofile ale proteoglicanilor contribuie la absorbția apei înapoi în cartilaj, fapt ce permite difuziunea substanțelor nutritive din lichidul sinovial.

Componentele principale ale cartilajului, grosimea căruia atinge în articulațiile mari 5 mm, sunt: fibrele de colagen organizate într-o rețea de fire împletite în diferite direcții; condrocitele (alcătuiesc circa 0,1% din volum); substanța intermediară, elementele principale ale căreia sunt proteoglicanele, constituite din polizaharide și proteine. Proteoglicanii au un rol important în reglarea balanței hidrosaline locale, conținutul de apă al cartilajului atingând 70-75%. În stare normală, hidratată cartilajul este un țesut elastic, care recepționează și repartizează uniform energia mecanică a forțelor ce acționează asupra articulației. La etapele inițiale de artroză, scade concentrația proteoglicanilor, care se reflectă asupra stării de hidratare. Cartilajul devine „uscat”, își pierde elasticitatea. Inițial aceste procese se compensează datorită condrocitelor, potente să sintetizeze colagen și proteoglicane. Ulterior, procesele distrofice afectează și condrocitele. Începe un proces degenerativ de dilacerare, progresarea căruia provoacă erodarea cartilajului, subțierea lui, chiar până la dezgolirea osului subcondral (*fig. 2 și 3*). Lipsit de amortizare cartilaginoasă, osul nu este în stare să înfrunte solicitările crescute și suportă modificări secundare cu dezvoltarea osteosclerozei subcondrale și osteofitei marginale.

Osteoartroza poate fi definită prin noțiuni morfopatologice, clinice și radiologice. Definiția patologică include procesele degenerative structurale și cele umoral-biologice în cartilajul articular, osului subcondral, capsulei sinoviale și lichidului sinovial, țesuturilor moi periarticulare (*fig. 3*). Noțiunea clinică de artroză poate include două perioade: 1) stadiul clinic obiectiv manifestat, în care modi-

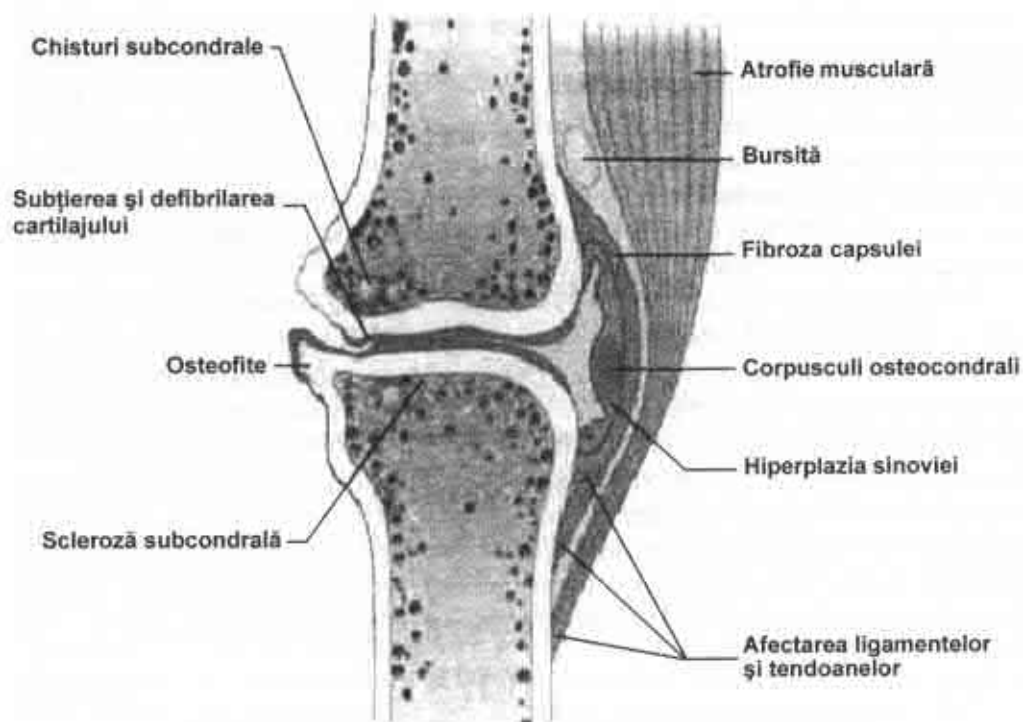


Fig. 2. Schema modificărilor patologice în osteoartroză

ficările anatomopatologice sunt recunoscute de medic prin examen obiectiv (inspecție, palpare, aprecierea funcției), dar care nu-l fac pe bolnav să sufere și 2) stadiul subiectiv manifestat, în care boala decurge cu dureri, disfuncții și deformări articulare. Dacă la 80% din subiecții în vârstă de peste 50 de ani se evidențiază modificări morfologice degenerative ale cartilajului, numai la 25-30% este prezentă o artroză clinică cu manifestări subiective. Semnele radiologice de artroză reflectă modificările articulare structurale avansate, constituind o importantă metodă de diagnostic.

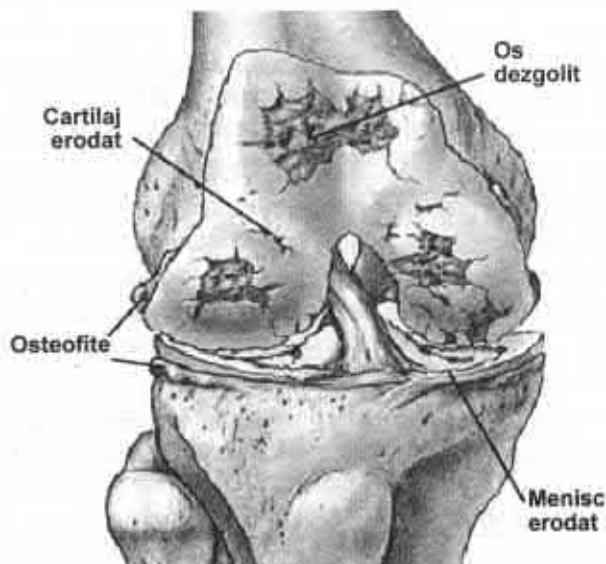


Fig. 3. Modificări structurale în osteoartroză

Nu este clar, încă, dacă OA este o boală unitară sau un grup nosologic cu mecanisme patogenetice finale comune. În favoarea faptului că OA este un grup de entități nosologice sunt următoarele argumente: osteoartrita genunchiului și șoldului poate fi asociată cu diferiți factori de risc; osteoartrita generalizată poate fi o maladie distinctă în care predispoziția genetică este mai importantă decât factorii mecanici locali; în clasificarea OA se distinge osteoartrita cu factori etiologici cunoscuți (secundară) și cu factori necunoscuți (idiopatică, primară); osteoartrita șoldului poate fi hipertrofică și atrofică.

ETIOLOGIE. Etiologia bolii este cunoscută încă imperfect, fiind considerată multifactorială. Multipli factori ce acționează asupra articulațiilor pot cauza osteoartrita. Cu toate acestea, boala este rezultatul interacțiunii dintre factorii sistemici și locali. De exemplu, o persoană poate avea predispoziție congenitală, dar va dezvolta boala numai la apariția suprasolicitărilor biomecanice. Factorii de risc pentru osteoartrita sunt: vârsta, sexul feminin, rasa, factori genetici, traumatisme articulare, stresul mecanic local repetitiv, de ex. profesional, obezitatea, defecte congenitale sau de dezvoltare, maladii inflamatorii articulare antecedente, dereglări metabolice și endocrine. Convențional, factorii etiologici pot fi divizați în două categorii: endogeni (intrinseci) și exogeni (extrinseci) (tab. 2).

Tabelul 2

FACTORII ETIOLOGICI AI OSTEOARTROZEI

Factori intrinseci
Genetici:
Sexul
Dereglări ereditare ale colagenului de tip II (sindrom Stikler)
Mutația genei colagenului II (COL2A1)
Altă patologie ereditară osoasă și articulară
Apartenență rasială
Negenetici:
Vârsta înaintată
Masă corporală crescută
Scăderea nivelului estrogenilor (de ex. în menopauză)
Dereglări ale dezvoltării sau maladii osteoarticulare dobândite
Intervenții chirurgicale articulare (de ex. meniscectomie)
Apartenență rasială
Factori extrinseci (de mediu)
Particularități profesionale și eforturile fizice profesionale
Traumatizarea articulației
Activități sportive

Factori intrinseci. Vârsta, predispoziția genetică, dereglările metabolice (obezitatea) și dereglările microcirculatorii sunt considerați factori intrinseci foarte importanți în apariția osteoartritei. Pe parcursul vieții se produce degradarea cartilajului, caracteristică OA (un proces normal de îmbătrânire a cartilajului).

Predispoziția genetică este implicată în patogenia bolii, deoarece se cunoaște despre existența unei agregări familiale pentru anumite localizări ale artrozei (artroza nodulară), defectul fiind situat la nivelul genelor ce asigură sinteza colagenului. Factorii genetici sunt responsabili de $\approx 50\%$ din cazurile de OA a mâinilor, șoldului și, mai rar, a genunchilor. Genele responsabile sunt genele ce codează colagenul specific al cartilajului și proteinele matriceale oligomerice: COL2A1, gena receptorului vitaminei D (influențează densitatea osoasă și este situată aproape de locusul colagenului de tip II), gena Insulin-like Growth Factor-I și sistemul HLA. Studiile științifice descriu lincajul genetic situat în ariile cromosomice 2q și 11q. În studii pe femei-gemeni, s-a arătat implicarea factorilor ereditari în dezvoltarea gonartrozei și coxartrozei. Cu toate că mutațiile în gena colagenului de tip II (COL2A1) induc dezvoltarea poliosteoartrozei cu condrodisplazie ușoară, probabil aceasta nu este unica genă responsabilă de componentele structurale articulare.

Diferențele etnice în incidența OA șoldului și genunchiului sunt destul de controversate, dar se consideră că bărbații afroamericani au predispoziție către artroză cu 35% mai mare decât albi, mai mult ca atât, la afroamericani boala decurge mai grav. În general OA este mai frecventă la europeni (7-25%) decât la chinezi, jamaicani, africani din Nigeria și Liberia (1-4%). Contribuția factorilor biologici, modului de viață și factorilor socio-economici în diferențele rasiale ale OA nu este clară definitiv. Există diferențe rasiale în privința obezității, iar diferențele etnice ale biomarkerilor osteoartrozei ne sugerează că mai sunt implicați factori biologici și genetici.

Obezitatea contribuie la dezvoltarea gonartrozei și OA mâinii. Persoanele cu masă corporală mai mare de 100 kg au un risc de îmbolnăvire de OA, la vârsta de 36 de ani, de 1,5 ori mai mare pentru femei și de 2,1 ori pentru bărbați, iar la persoanele obeze care încă nu au dezvoltat OA riscul îmbolnăvirii poate fi minimizat prin reducerea masei (scăderea masei cu 5 kg este asociat cu reducerea până la 50% a probabilității dezvoltării OA). În trecut nu era clar dacă obezitatea precede dezvoltarea OA sau ea este consecința imobilității și dizabilității articulare din artroză. Studiile recente au concluzionat că obezitatea precede dezvoltarea OA, în temeiul că la bolnavii de OA obezitatea accelerează progresarea radiologică a bolii. Suprasolicitarea prin greutate a articulațiilor genunchilor condiționează alterarea mecanică și funcțională a cartilajului, ligamentelor și altor formațiuni articulare.

Incidența mare a OA la femei în perioada postmenopauză sugerează rolul deficienței estrogenilor în dezvoltarea bolii. Studiile în cohorte au relatat că femeile ce urmează tratament de întreținere cu estrogeni au o prevalență scăzută a OA. Evidențele științifice relatează despre o relație inversă dintre osteoartroză și osteoporoză. Studiile au demonstrat că la femei cu densitate osoasă înaltă se observă mai frecvent OA a șoldului, mâinilor și genunchilor. Conform concluziilor *Framingham Knee Osteoarthritis Cohort Study* (2000), cu toate că densitatea osoasă crescută sporește riscul de dezvoltare a OA, ea poate preveni progresarea bolii, iar osteoporoză la persoanele cu OA stabilită poate accelera progresarea artrozei.

Factorii nutriționali sunt priviți de unii savanți ca favorizanți ai dezvoltării osteoartrozei. Astfel, se consideră că folosirea substanțelor oxidante la vârstă înaintată contribuie la apariția multor boli, inclusiv OA. Condrocitele sunt capabile să producă radicali liberi de oxigen, care afectează colagenul cartilajului și hialuronatul din lichidul sinovial. În *Framingham Knee Osteoarthritis Cohort Study* (2000) se relatează despre o reducere de trei ori a progresării manifestărilor radiologice de OA la persoanele ce folosesc doze mari și medii de vitamină C, față de cei ce au administrat doze mici. Metabolismul osos normal depinde de vitamina D. Scăderea concentrației tisulare a vitaminei D poate afecta răspunsul osos normal în OA și provoacă progresarea bolii. Vitamina D poate avea efecte directe asupra condrocitelor din cartilajul artrozic. Unii autori consideră că concentrații crescute de vitamina D micșorează atât incidența, cât și progresarea coxartrozei. Vitamina E nu s-a dovedit a fi benefică în acest aspect.

Factorii extrinseci. Stresul mecanic anormal exercitat de forțe mecanice excesive pe suprafața articulară (suprasolicitare articulară prin activități sportive sau profesionale, obezitate) sau distribuire anormală a efortului mecanic static și dinamic. Studiul factorilor mecanici este complicat și prin faptul că ei pot fi alterați și de progresarea ulterioară a bolii. Instabilitatea genunchiului este produsă de deplasarea sau rotirea tibiei față de femur. Instabilitatea frontală sau varus-valgus se mărește cu vârsta și este mai evidențiată la femei decât la bărbați. Se alterează și mecanismele proprioceptive, alterând controlul poziției și mișcărilor articulare. *Alterările secundare* ale cartilajului articular (traumatice, infecțioase, inflamatorii, metabolice, endocrine, neurologice etc.) sunt factori etiologici extrinseci (cunoscuți) implicați în etiologia bolii.

Alterările primitive ale cartilajului articular conduc la incapacitatea lui de a suporta efortul mecanic normal. Se alterează echilibrul între condroformare și condroresorbție. Aceste fenomene sunt influențate de factori endogeni și exogeni (STH, T_3 , T_4 , PTH accelerează condroformarea, iar antiinflamatoriile nesteroidiene o diminuează; condroresorbția este accelerată de corticosteroizi și diminuată de acidul hialuronic și arginină).

Osteoartroza nu este o consecință inevitabilă a vârstei. Probabil se realizează efectul cumulativ al stresului mecanic articular, posibil agravat de diminuarea funcției neuromusculare și decăderea mecanismelor reparatorii și homeostatice. În general OA este rară la vârsta sub 45 ani. La vârsta de peste 55 de ani, distribuția articulară a OA între femei și bărbați este similară, la vârstnici coxartroza este mai frecventă la bărbați, pe când OA articulațiilor interfalangiene și primului deget este mai frecventă la femei. La fel, gonartroza este mai frecventă la femei. Diferențele rasiale există atât în prevalența OA, cât și în afectarea anumitor articulații. Chinezii din Hong Kong au o incidență sporită a coxartrozei; OA este mai frecventă printre americanii băștinași (indieni) decât la albi. Osteoartroza interfalangiană și, în special, coxartroza este mai frecventă la negrii sud-africani. Încă nu este cunoscut dacă aceste diferențe sunt cauzate genetic sau de uzaj diferit al articulațiilor, de modul de viață sau ocupație. Factorii de risc individuali includ: factori generali (obezitatea, predispoziția genetică, sexul feminin) și

locali (meniscectomie, instabilitate sau displazie articulară). A fost descris un tip de colagen II din poliosteoartroza familială prematură, dar mecanismele genetice precise încă nu sunt cunoscute. Unii factori (obezitatea, disfuncția musculară, ocupația) pot fi modificați, din perspectiva obiectivului profilaxiei primare și secundare.

Astfel, putem concluziona că degenerarea cartilajului articular în osteoartroza idiopatică se dezvoltă în urma interacțiunii a două grupe de cauze: 1) suprasolicitarea mecanică a articulației sau a unui grup de articulații în relație cu ocupația profesională sau obezitate și 2) scăderea rezistenței cartilajului către solicitările obișnuite, probabil, din cauza unor defecte genetice.

PATOGENIE. Actualmente există mai multe teorii patogenetice ale osteoartrozei, cele mai recunoscute sunt teoria mecanică (suprasolicitare prin presiune a cartilajului normal) și teoria tisulară (cartilajul modificat biochimic cu scăderea rezistenței la presiuni mecanice normale). În majoritatea cazurilor se observă implicarea ambelor mecanisme (fig. 4, 5). Patogenia OA este un proces dinamic, care poate progresa periodic, constituind un răspuns adaptiv al articulațiilor sinoviale la diverși factori.

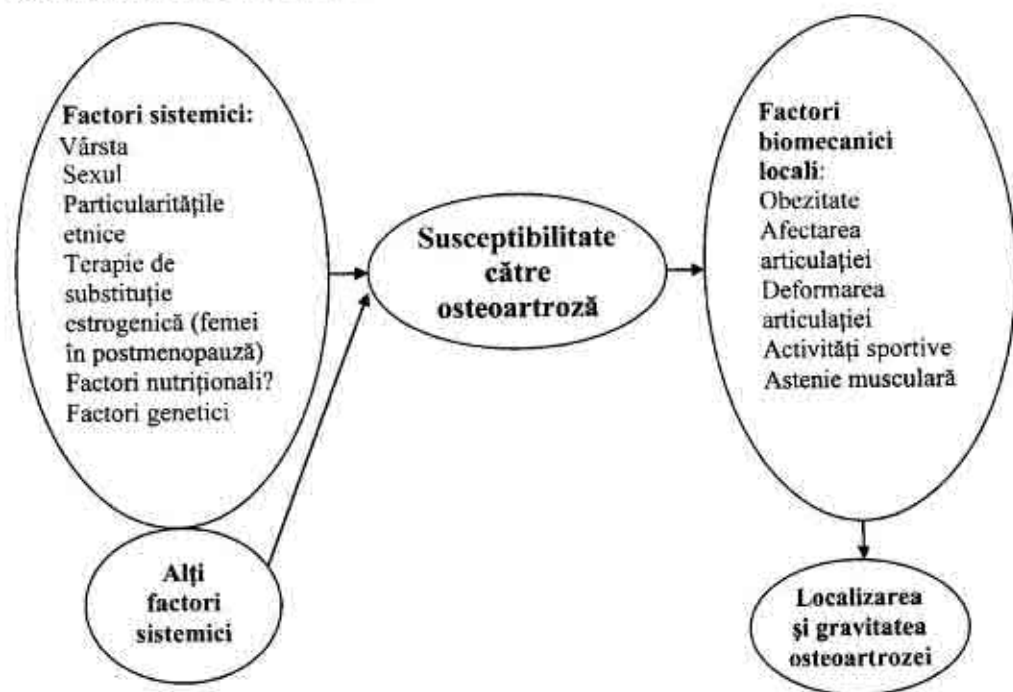


Fig. 4. Patogenia osteoartrozei cu factori de risc cunoscuți

Cartilajul articular normal reprezintă un țesut conjunctiv înalt diferențiat, paucicelular, format din condrocite ce secretă matricea extracelulară. Aceasta conține 70% apă, iar reziduu uscat conține: proteoglicani și glicozaminoglicani (aggrecan, condroitinsulfat, keratansulfat și dermatansulfat); colagen de tip II

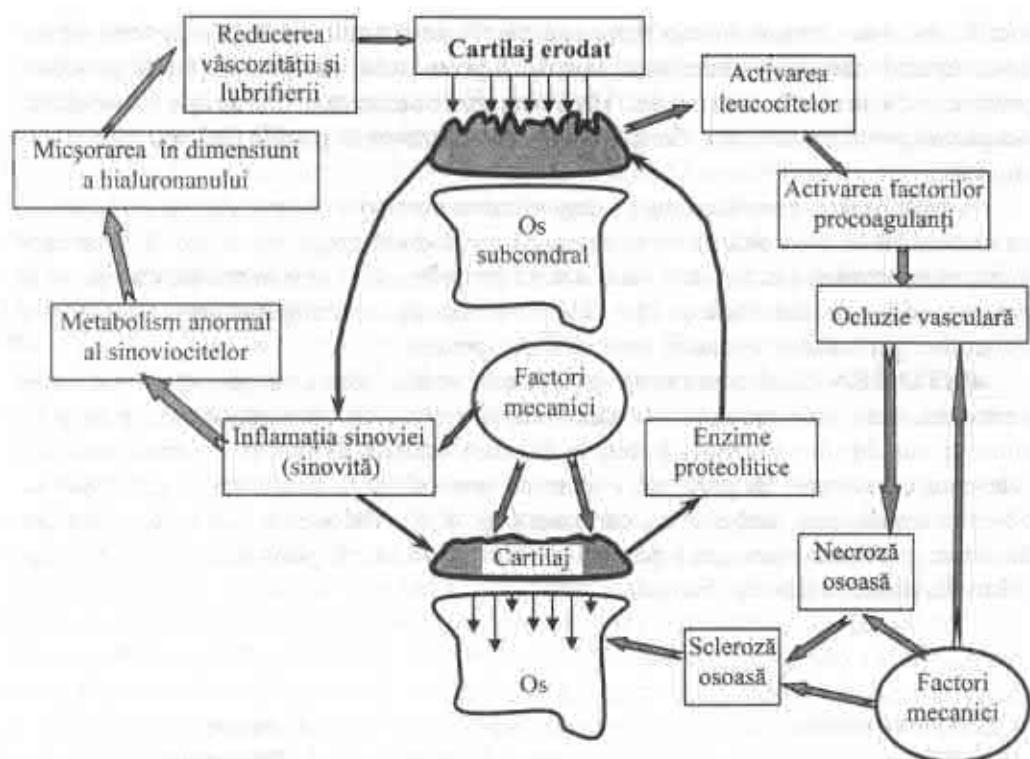


Fig. 5. Schema patogenei osteoartrozei

(rețea cu așezare ordonată în benzi ce asigură forma și rezistența cartilajului articular); condronectin, anchorin. Proteoglicanii sunt legați cu hialuronatul într-o rețea, care îi stabilizează în macromolecule (cu vârsta, proteina de legătură dintre ele se clivează, astfel scade capacitatea de agregare a monomerilor pe acidul hialuronic și, respectiv, scade compresibilitatea și elasticitatea). Condrocitele recepționează substanțe nutritive prin difuzie din sinovie, iar circuitul sinovial este provocat de mișcările articulare. Dacă în articulație lipsesc mișcările (în caz de fractură sau imobilitate), condrocitele pierd sursa de nutriție și stopează procesele reparative în cartilaj.

Constituenții matricei extracelulare sunt degradați sub acțiunea unor enzime numite matrix-metallo-proteinaze (MMP). Sinteza și activitatea lor este influențată de unele citokine eliberate de macrofagele sinoviale. Metalloproteinazele sunt produse pentru a cataliza degradarea colagenului și proteoglicanilor. Sinovia în OA prezintă diferite aspecte de inflamație, producând în cantități crescute interleukina-1 (IL-1) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), citokine ce induc eliberarea oxidului nitric și metalloproteinazelor. IL-6 și suprasolicitarea mecanică a articulației, de asemenea, stimulează procesele catabolice în cartilaj, cauzând și mai mari distrucții.

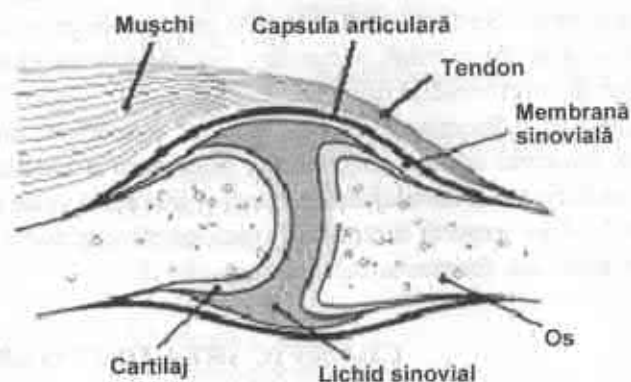
Cartilajul articular are două funcții importante: dispersia forței unui stres mecanic prin proprietățile specifice: elasticitate, compresibilitate, autolubrificare și adaptarea suprafețelor articulare în diferite poziții de mișcare și echilibru.

În dezvoltarea cartilajului artrozic se diferențiază câteva etape fiziologice (fig. 6):

1. Degradarea cartilajului articular. În stadiile inițiale, prima modificare este lezarea rețelei de collagen. Apar în exces fibre de collagen tip IX care sunt legate covalent de fibrele de collagen tip II, cărora le asigură coeziunea. Lezarea rețelei de collagen produce o creștere a conținutului de apă al matricei extracelulare cu înmuierea cartilajului (condromalacie) și rezistență scăzută la compresiune. În stadiile tardive ale bolii, degradarea cartilajului este rezultatul acțiunii enzimelor degradative ale matricei extracelulare (colagenaza, proteoglican-chinaza produse de condrocite), stimulate de unele citokine (IL-1, TNF- α) secretate de macrofagele sinoviale. Toate acestea produc schimbări cantitative și calitative ale matricei extracelulare; scăderea sintezei collagenului, dereglarea raportului proteoglicanilor și capacității de agregare a acidului hialuronic cu proteoglicanii, înlocuirea collagenului de tip II cu collagen tip I (este mai puțin elastic și posedă rezistență mai mică).

2. Procesele reparative ale cartilajului articular și ale altor structuri articulare. Degradarea cartilajului articular nu este unica modificare patologică. Concomitent se observă și procese reparatorii în cartilaj și alte structuri articulare. La etapele inițiale suferă modificări condrocitele: unele mor, iar cele viabile prezintă diviziuni mitotice. Apar clone noi de condrocite care produc enzime degra-

ARTICULAȚIE SĂNĂTOASĂ



ARTICULAȚIE ARTROZICĂ

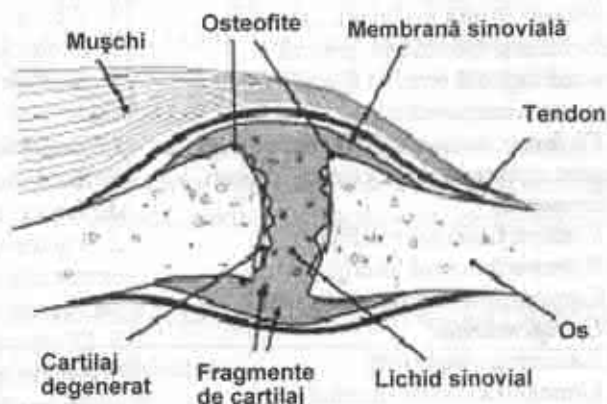


Fig. 6. Evoluția procesului artrozic

dativ, proteoglicani și colagen. Ulterior, cartilajul devine hipocelular, se dezvoltă fibroză cu formare de fibrocartilaj. În stadiile tardive ale bolii, cartilajul articular și osul subcondral devin active din punct de vedere metabolic. Cartilajul articular are capacități regenerative, începând cu spațiile subcondrale. Osul subcondral este hiperactiv printr-un proces de *eburnare*. Apare hipervascularizare, stimulare osteogenică, se formează chisturi osoase subcondrale și microfracturi. Se reduce capacitatea cartilajului de a absorbi energia forțelor mecanice. Se formează osteofite marginale prin hiperplazie de țesut osos și neformare de cartilaj, secundare proliferării vaselor de sânge în cartilajul degradat și microfracturilor osului subcondral. Osteofitoza și scleroza subcondrală par a fi o încercare de compensare a scăderii cartilajului articular, dar acest os anormal induce degradarea ulterioară a cartilajului în jurul său. Formarea insuficientă a cartilajului poate fi influențată și de unele citokine modificate: insulin-like growth factor-1 și transforming growth factor- β (agenți, care normal stimulează formarea cartilajului).

Tabelul 3

CLASIFICAREA OSTEOARTROZEI

I. OA idiopatică	II. OA secundară
<p>A. OA localizată:</p> <p>1. Mâini: forma nodulară cu noduli Heberden și Bouchard, artroză interfalangiană erozivă (anodulară), carpometacarpiană-I</p> <p>2. Piciorare: hallux valgus, hallux rigidus, degete contractate (degete în "ciocan")</p> <p>3. Genunchi:</p> <p>a) Compartimentul medial b) Compartimentul lateral c) Compartimentul patelofemural</p> <p>4. Coxofemorale:</p> <p>a) Excentric (superior) b) Concentric (axial, medial) c) Difuz (coxe senilis)</p> <p>5. Coloana vertebrală:</p> <p>a) Articulațiile apofizale b) Articulațiile intervertebrale (discuri) c) Spondiloză (osteofite) d) Ligamentoase (hiperostoză, boala Forestier, hiperostoză scheletală difuză idiopatică)</p> <p>6. Altele cu afectare unilaterală, de ex.: glenohumerală, acromioclaviculară, tibiotalară, sacroiliacă, temporomandibulară</p>	<p>A. Traumatică</p> <p>1. Acută 2. Cronică (ocupațională, sportivă)</p> <p>B. Tulburări congenitale sau de dezvoltare</p> <p>1. Boală localizată: b-la Legg-Calve-Perthes, dislocație (luxație) congenitală de femur, epifize deviate 2. Factori mecanici: lungime diferită a extremităților inferioare, deformări valgus sau varus, sindrom de hipermobilitate 3. Displazii osoase: displazie epifizară, displazie spondiloapofizară, osteocondrodistrofie</p> <p>C. Metabolică</p> <p>1. Ocronoză (alcaptonuria) 2. Hemocromatoză 3. Boala Wilson 4. Boala Gaucher</p> <p>D. Endocrină</p> <p>1. Acromegalie 2. Hiperparatiroidism 3. Diabet zaharat 4. Obezitate 5. Hipertiroidism</p>

Continuarea tab. 3

1	2
B. OA generalizată – afectare a trei sau mai multe articulații enumerate mai sus (Kellgren–Moore)	E. Boala depozitelor de calciu 1. Depozite de calciu pirofosfat dehidrat 2. Artropatie cu cristale de hidroxiapatită F. Alte boli articulare și osoase 1. Fracturi localizate, necroză avasculară, infecții, gută 2. Artrita reumatoidă, boala Paget, osteopetrosis, osteocondrite G. Neuropatică (articulații Charcot) H. Endemice 1. Kashin-Beck 2. Mseleni I. Diverse 1. Frostbite 2. Boala Caisson 3. Hemoglobinopatii

TABLOUL CLINIC. Osteoartroza se caracterizează prin perioade de acutizare, intermitente, cu remisiuni spontane, dar în cele mai frecvente cazuri boala progresează. Debutul bolii este lent, bolnavul nu poate preciza momentul apariției primelor simptome. Tabloul clinic este format din câteva simptome clinice, dereglări funcționale și semne obiective (tab. 4.). Durerea articulară este semnul principal al bolii. Inițial, durerea apare după efort fizic și se atenuează în repaus. Odată cu progresarea bolii, intensitatea durerii crește. Severitatea durerii este influențată de activitatea zilnică, particularitățile psihice ale pacientului (anxietate, depresivitate).

În OA, durerea are un caracter mecanic, este mai intensă la sfârșitul zilei și prima jumătate a nopții, scade spre dimineață. După efort fizic, durerea se intensifică, în repaus diminuează. Caracteristică este durerea „de start”, ce apare la începutul mișcărilor, diminuând peste un timp, după continuarea lor (pacientul efectuează cu greu numai primii câțiva pași). Progresarea bolii și

Tabelul 4

SEMNELE CLINICE ALE OSTEOARTROZEI

Semne subiective:

- Dureri articulare
- Redoare matinală
- Limitarea mișcărilor în articulații
- Instabilitate articulară
- Dereglarea funcției articulare

Semne obiective:

- Desfigurarea oaselor
- Limitarea amplitudinii mișcărilor
- Crepitație la mișcări
- Durere la palpate
- Durere la mișcări
- Tumefierea articulației (prezența sinovitei)
- Deviația, deformația articulației

creșterea intensității durerii produc limitări funcționale importante ale articulațiilor. Durerea este meteosensibilă, agravându-se la frig, umiditate crescută etc. Deoarece cartilajul nu este enervat, durerea se produce prin creșterea presiunii intracapsulare și intraosoase, microfracturilor subcondrale, entezopatiei, bursitei secundare, asteniei musculare și altor modificări structurale (osteofite, sinovită). Durerea poate fi: *referată* (durere pe fața medială a genunchiului în coxartroză), *compresivă* (spondilartroză lombară cu compresiunea măduvei sau rădăcinilor nervoase), *musculară* (contractură musculară). De altfel, pot fi variante de OA cu inflamație articulară și fără. La unii pacienți se observă redoare articulară cu durată de 10-15 min după repaus prelungit (matinală). Limitarea mișcărilor active și pasive în articulația afectată apare din cauza redorii sau fibrozării structurilor articulare sau periarticulare (capsulă, tendoane).

Examenul obiectiv arată o articulație mărită în volum datorită sinovitei sau modificărilor proliferative din os și cartilaj. Palparea articulației în timpul mișcării evidențiază cracmente articulare. Crepitația, deformarea și mărirea articulației în dimensiuni, instabilitatea și limitarea mișcărilor reflectă modificările structurale. Poate apărea o sinovită reactivă (cu acumulare de lichid sinovial, hipertermie locală). Evaluarea clinică este direcționată spre determinarea mecanismelor semnelor clinice la fiecare pacient.

Tabloul clinic este dependent de localizarea procesului artrozic. Cel mai frecvent se afectează articulațiile ce suportă exercițiul intens (genunchi, șold), articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor (interfalangiene distale și proximale, prima articulație metacarpo-carpală) și coloana vertebrală. În afecțiuni ale coloanei vertebrale se observă

durere localizată la nivelul afectării, durere radiculară (produsă prin compresiunea rădăcinilor nervoase), precum și semne condiționate de compresiunea arterelor vertebrale (mai ales cervicale).

Osteoartrorza mâinii – de cele mai multe ori sunt interesate articulațiile interfalangiene distale cu formare de "noduli Heberden" și interfalangiene proximale cu formare de "noduli Bouchard" (osteofite marginale nedureroase, situate pe fața dorsală a articulațiilor interfalangiene, determinând de-

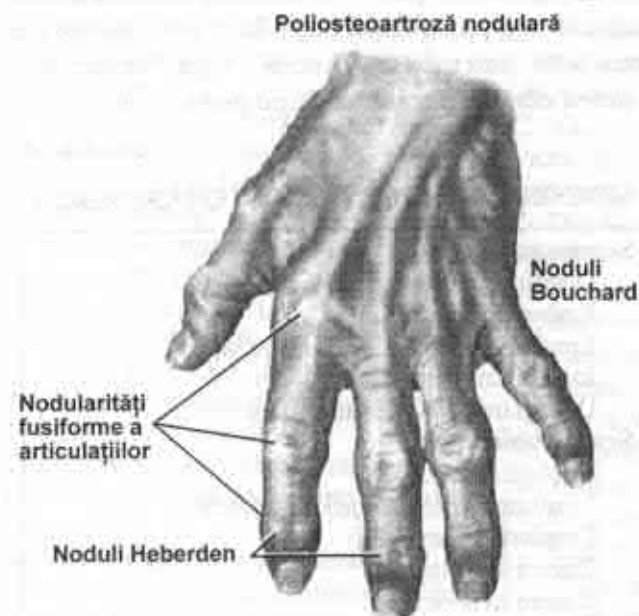


Fig. 7. Osteoartrorza mâinii

formația lor, limitarea mișcărilor, devierea laterală a falangei terminale sau contractură, fig. 7). Femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații. Deformările articulare sunt frecvente și pot produce deviere ulnară sau radială a ultimei falange. Reacția sinovială nu este exprimată. Uneori pot apărea reacții inflamatorii violente cu edem și hiperemie, posibil, ca urmare a unor stimulări microcristaline. Durerile în osteoartrita mâinii se intensifică nu numai la efort, dar și la expunere la frig. O altă localizare frecventă la mână este prima articulație carpometacarpiană (*rizartroză*).

Cotul – artroza cotului se dezvoltă foarte rar. Cauze sunt trauma sau munca manuală (muncitori cu ciocan pneumatic). Progresarea bolii limitează mișcările în articulație.

Umărul – artroza apare rar, deoarece aici nu se dezvoltă presiuni asupra cartilajului articular.

Piciorul – frecventă este afectarea primei articulații metatarsofalangiene. Osteofitele calcaneene sunt caracteristice pentru aceste localizări, purtând denumire de „pinteni”.

Genunchii – sunt cel mai frecvent afectați. Gonartroza apare deseori la bărbații tineri după traumatisme de menisc sau chiar după meniscectomie, iar la femei obeze – după menopauză. Se pot afecta toate cele trei articulații ale genunchiului: femurotibială (compartimentul medial – cel mai frecvent), femurotibială (compartimentul lateral – cel mai rar) și femurofibulară. Gonartroza este de cele mai frecvente ori bilaterală și este însoțită deseori de sinovită cu prezența exsudatului. Durerea apare nu numai la mers, dar și la așezări. La așezare apare durere și crepitație în articulațiile genunchilor. Crepitația articulară se determină ușor punând palma pe articulație în timpul mișcărilor de flexie. În cazul unei imobilizări mai îndelungate, musculatura periarticulară se atrofiază rapid. Când modificările artrozice se produc asimetric între zonele medială și laterală, articulația genunchiului se deformează și devine instabilă — *genu varum* și *genu valgum* — pot apărea și subluxații.

Șoldul – coxartroza este mai frecventă la bărbați, fiind secundară leziunilor anterioare ale șoldului (subluxație congenitală coxofemurală, tuberculoză coxofemurală, fractura de col femural). Mai rar coxartroza este primitivă (idiopatică). Se manifestă clinic prin durere în șold sau în articulația coxofemurală. Deseori durerea este reflectată în regiuni vecine (creasta iliacă, fesă, genunchi). Durerea apare la început în timpul mersului, la urcare sau coborâre pe scări, mai apoi și în repaus. Din cauza slăbirii musculaturii și ligamentelor articulației apare astenie în picioare, pacientul simte necesitatea de a se opri, așeza, apoi de a se folosi de cârjă pentru a se ridica. La etapele inițiale durerea apare sau se accentuează la mișcările de rotație internă sau abducție a femurului, pe când la etapele tardive – dureroase sunt toate mișcările în articulație. Progresia bolii provoacă apariția durerii nocturne. Evoluția bolii este îndelungată. În formele invalidizante de boală se asociază scurtarea membrului inferior, cu poziții statice vicioase și dificultăți la mers, cu modificări consecutive pe coloana lombară.

Osteoartroza generalizată se caracterizează prin implicarea în proces a trei și mai multe articulații sau grupuri de articulații (articulațiile interfalangiene distale și proximale sunt considerate fiecare un grup). Se observă noduli Boushard și Heberden. Simptomele pot fi episodice cu manifestări inflamatorii pronunțate, tumefiere, hipertermie și redoare articulară.

Spondilopatia degenerativă (osteochondroza, spondiloza, *fig. 8*) se manifestă clinic în funcție de localizarea procesului patologic. Semnele clinice (locale sau la distanță) se dezvoltă lent. Mai frecvent sunt afectate porțiunile mai mobile ale coloanei vertebrale: cervicală și lombară. În tabloul clinic se evidențiază 3 sindroame de bază: **dureros, radicular, vegeto-vascular**. Sediul durerii depinde de segmentele afectate fiind

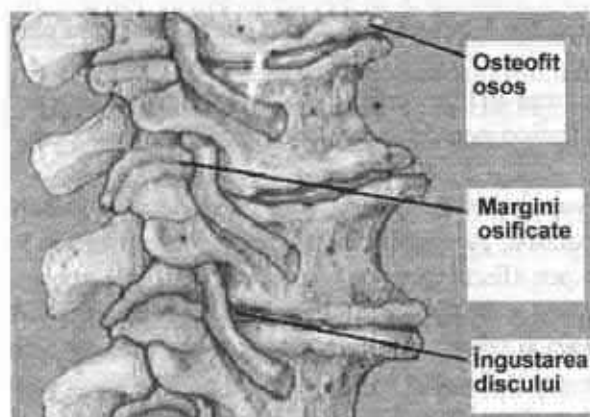


Fig. 8. Schema afectării vertebrale din osteoartroză

mai frecvent referată sau compresivă. Durerea poate avea caracter și intensitate diferită, de la ușoară până la durere chinuitoare. Ea se accentuează la mișcări, la apăsarea pe crestele osoase. Sindromul radicular se manifestă prin durere cauzată de compresiunea rădăcinilor nervoase (cardialgie, lumboisialgie etc.). Sindromul vegeto-vascular apare mai frecvent la afectarea porțiunii cervicale, datorită compresiunii arterelor vertebrale și bazilare. În ace-

ste cazuri pacientul acuză cefalee, zgomot în urechi, vertij, ambliopie, creșterea tensiunii arteriale în orele matinale. Deseori apar crize vegeto-vasculare: palpații cardiace, tremor, creșterea TA, senzație de frică, de oprire cardiacă, micțiuni frecvente etc.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC. Investigațiile paraclinice privind osteoartroza permit confirmarea diagnosticului stabilit clinic, obiectivizează localizarea și amploarea procesului patologic în funcție de momentul evolutiv al bolii. Testele de laborator clinice și biochimice nu prezintă modificări în OA, dar permit excluderea sau confirmarea unei cauze secundare a artrozei. VSH-ul poate fi crescut, iar factorul reumatoid în ser nu se determină.

Markerii biochimici ai osteoartrozei. Prin prezența markerilor moleculari ai OA se poate depista boala la etapele incipiente, preclinice. În acest scop, au fost propuși mulți markeri, dar nici unul nu s-a dovedit a fi strict specific. Ei reflectă remodelarea cartilajului, a osului și sinoviei. Proteina oligomerică matriceală a cartilajului (COMP) poate servi un indicator al distrucției cartilajului. Proteina C-reactivă, hialuronanul, YKL-40 și metaloproteazele sunt indicatori ai inflamației sinoviale, piridinolina și sialoproteina osoasă – ai turnoverului osului. Un studiu

recent arată că combinația a trei markeri (TNF receptor II, COMP și epitopul 846) cu specificitate și sensibilitate de 90% este caracteristică bolnavilor cu OA.

Examenul lichidului sinovial permite excluderea altor afecțiuni reumatice (poliartrită reumatoidă, artrite septice, sinovită vilonodulară pigmentară, artrite microcristaline etc.). Lichidul sinovial are caracter neinflamator, clar sau galben pal, cu leucocite sub $2000/\text{mm}^3$, dintre care polimorfonucleare (mai puțin de 25%), predominând cele mononucleare, cu vâscozitate crescută și cheag de mucină ferm, datorată prezenței hialuronatului (în concentrație normală). Uneori în procesul examinării la microscopul cu lumină polarizantă, se pot evidenția cristale de pirofosfat de calciu dehidrat cu birefrință slab pozitivă, caracteristice pseudogutei care se asociază frecvent cu osteoartrita. De asemenea, se observă și concentrații crescute de colagenază, prostaglandine și interleukină-1.

Examenul radiografic al articulației afectate este cea mai frecventă investigație paraclinică folosită în diagnosticul OA. În stadiile inițiale ale bolii poate fi normal. Modificările radiologice ale artrozei apar în stadiile tardive ale bolii cu manifestări clinice evidente. Acestea sunt: *îngustarea spațiului articular* pe contul cartilajului articular, *osteoscleroză subcondrală* (eburnare), *osteofite*, *chisturi osoase subcondrale* cu scleroză marginală, uneori *osteoporoză epifizară* (fig. 9). Nu există o corelație între modificările radiografice, severitatea simptomelor și gradul de insuficiență funcțională articulară: în timp ce 50% din populația de peste 40 ani au modificări radiologice de artroză, numai 10% din aceștia prezintă simptome.



Fig. 9. Modificări radiologice în osteoartrita

a) radiografia mâinilor – *poliosteoartroză nodulară*; b) radiografia genunchiului – *osteofite marginale, osteoscleroză subcondrală, osteoporoză epifizară, îngustarea spațiului articular*; c) radiografia genunchiului – *aceleași modificări în proiecție laterală*

Scintigrafia osoasă cu ^{99}Te -difosfonat – reflectă fixarea radioizotopului la nivelul osului subcondral hiperactiv. Este mai informativă în stadiile inițiale ale bolii când investigația radiologică este normală. La apariția osteofitelor, scintigrama devine negativă.

Investigațiile mai laborioase (*mielografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică*) sunt indicate mai frecvent în osteoartroza cu localizare la nivelul coloanei vertebrale și în special în formele cu compresiune radiculară și medulară, pentru stabilirea raporturilor cu structurile de vecinătate și excluderea altor afecțiuni reumatologice și nereumatologice.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL al osteoartrozei se face cu mai multe boli articulare conducându-se de unele criterii de diagnostic. Diagnosticul de regulă nu este dificil, excepție făcând unele forme atipice (de ex. afectări monoarticulare) și prezența manifestărilor inflamatorii (poliosteoartroza generalizată a articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor). Uneori este greu de precizat dacă artroza este primară sau secundară. În majoritatea cazurilor diagnosticul diferențial cu artrita reumatoidă este ușor (*tab. 5*). Important este de reținut că manifestările radiologice ale osteoartrozei se întâlnesc foarte frecvent și în lipsa manifestărilor clinice, mai ales la pacienți în vârstă. Iată de ce diagnosticul trebuie să fie argumentat clinic și paraclinic.

Tabelul 5

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL OSTEOARTROZEI CU POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Simptomele	Poliartrita reumatoidă	Osteoartroza
Vârsta pacientului	Tânără, mai mică de 50 de ani	Ca regulă, mai mare de 50 de ani
Tipul constituțional	Mai frecvent astenic	Mai frecvent hiperstenic
Debutul bolii	Acut sau subacut	Lent, insidios
Caracterul afectării articulațiilor	Simetrică: metacarpofalagiene, interfalagiene proximale	Interfalangiene distale, metacarpocarpiene, noduli Heberden, noduli Bouchard
Devierea degetelor	Deviere ulnară a degetului întreg	Deviere numai a falangei distale, polidirecționată.
Redoare	Agravare în repaus (redoare matinală cu durata peste o oră)	Agravare după efort fizic (redoare nocturnă, de start), cu durata până la 30 minute
Manifestări de laborator	Sindrom inflamator: leucocitoză, VSH crescut, proteina C-reactivă, factor reumatoid	Indici normali
Modificări radiologice	Apar mai târziu decât manifestările clinice – osteoporoză, eroziuni osoase, anchiloză	Sunt deja la etapele inițiale – îngustarea spațiului articular, osteoscleroză subcondrală, osteofite

În unele cazuri, cu sinovite frecvent recidivante, este necesar de diferențiat de poliartrita reumatoidă. În acest context este de menționat rolul radiografiei articulare, care permite precizarea diagnosticului la etapele inițiale. În OAD, spre deosebire de poliartrita reumatoidă, modificările radiologice apar mai devreme decât cele clinice. Totodată este necesar de reținut că aceste două boli pot să se suprapună. Criteriile de diferențiere sunt expuse în *tabelul 5*.

TRATAMENTUL OSTEOARTROZEI are următoarele obiective: 1) *educarea pacientului*, 2) *reducerea durerii*, 3) *menținerea mobilității articulare*, 4) *combaterea sinovitei*, 5) *stoparea progresiei bolii și 6) reducerea incapacității funcționale articulare (ameliorarea calității vieții)*. Fiecare plan terapeutic trebuie să fie individualizat, centrat pe pacient și acordat minuțios în timpul discuției medicului cu pacientul. La început vor fi aplicate măsurile nefarmacologice, iar strategia terapeutică va fi ajustată pe măsura schimbărilor condițiilor. De regulă în tratamentul pacientului trebuie implicată o echipă multidisciplinară.

Intervențiile terapeutice în osteoartroză includ: educația pacientului, gimnastica medicală, scăderea masei corporale, fizioterapia, măsuri ajutoare ortopedice, medicamente, tratament chirurgical (*tab. 6*).

Tabelul 6

OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN OSTEOARTROZĂ

Tratament nefarmacologic	Tratament farmacologic	Tratament chirurgical
<i>Educație (pacientului, soțului, familiei)</i> <i>Suportul comunității (contact telefonic cu medicul)</i> <i>Fizioterapie</i> <i>Exerciții aerobice</i> <i>Antrenarea musculaturii</i> <i>Pansament patelar strâns etc.</i> <i>Tratament balneosanatorial</i> <i>Acupunctură</i> <i>Stimulare electrică transcutană a nervilor</i> <i>Terapie ocupațională</i> <i>Ortezocorecție</i> <i>Asistență la mers (cârje etc.)</i> <i>Încălțăminte ortopedică</i> <i>Scăderea masei corporale</i> <i>Dietă: vitamine, minerale</i>	<i>Analgezie simplă</i> <i>Preparate antiinflamatorii nesteroidiene</i> <i>Inhibitori COX-2 (antiinflamatorii nesteroidiene ciclooxigenază-2 selective)</i> <i>Opioizi</i> SYSADOA* <i>Medicamente psihotrope</i> <i>Hormoni sexuali</i> <i>Tratament topic (antiinflamatorii nesteroidiene în unguente, capsaicină)</i> <i>Agenți condroprotectivi</i> Tratament intraarticular: <i>Corticosteroizi</i> <i>Derivați hialuronați</i>	<i>Protezare articulară</i> <i>Osteotomie</i> <i>Debridare artroscopică</i> <i>Lavaj articular</i>

***SYSADOA**– *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis* – medicamente cu acțiune lentă simptomatică pentru osteoartroză

Măsurile nefarmacologice includ: educația pacientului, înlăturarea cauzei care suprasolicită articulația, limitarea exercițiului articulațiilor afectate, adaptarea la noile condiții, gimnastică medicală. Se recomandă corecția masei corporale, mai ales în afecțiunile articulațiilor coloanei vertebrale (lombare) sau membrilor inferioare, schimbarea locului de muncă, pentru cei care solicită articulațiile în mod nefiziologic. Suportul comunității constă în contactul telefonic al pacientului cu medicul de familie, educația familiei, care ar putea îmbunătăți abilitatea socială a bolnavului de osteoartroză.

Gimnastica medicală este un moment important în procesul tratamentului. Imobilitatea provocată de durere contribuie la atrofierea mușchilor adiacenți, reducând capacitatea aerobică și sporind riscul dezvoltării obezității. Exercițiile sunt necesare pentru menținerea forței musculare și ameliorarea flexibilității articulare. Este important nu numai sfatul medicului despre necesitatea exercițiilor, dar și elaborarea unui program individual de gimnastică medicală (tab. 7).

Tabelul 7

EXERCIȚII PENTRU PACIENȚII CU OSTEOARTROZĂ RECOMANDATE DE SOCIETATEA GERIATRICĂ AMERICANĂ

Încălzire – 5 min.

Exerciții:

Training de forță izometric – zilnic

Training de forță izotonic – 2-3 ori pe săptămână

Training al flexibilității – zilnic

Training aerobic – zilnic

Odihnă – 5 min.

Majoritatea pacienților, inițial, trebuie să se concentreze asupra antrenării forței și flexibilității, apoi să practice exerciții aerobice. Exercițiile trebuie adaptate la vârsta pacientului și abilitatea funcțională.

Terapia fizică include două direcții principale: programe de antrenare (fortificare) a musculaturii și exerciții aerobice generale. Măsurile fizioterapeutice, așa ca folosirea căldurii sub formă de băi calde, aplicări de parafină, ozocherită, diatermie, raze infraroșii, ultrasunet au o valoare terapeutică limitată. Frecvent, sunt necesare exerciții fizice izometrice, care ameliorează mobilitatea articulară și previn atrofia prin inactivitatea musculaturii periarticulare (aerobică, înot).

Terapia ocupațională include câteva măsuri, cum ar fi ajutorarea mecanică a mersului, ortezocorecția, imobilizarea. Aceste metode trebuie să suplimenteze tratamentul farmacologic, fiind strict individualizate. Bolnavilor cu artroză deformantă la articulațiile piciorului, li se recomandă încălțăminte ortopedică. Aplicarea acupuncturii este susținută de mulți autori, dar la fel eficacitatea ei este discutabilă.

Actualmente este acceptată clasificarea preparatelor antiartrozice, care se împart în trei grupe: 1) preparate simptomatice cu acțiune rapidă; 2) preparate simptomatice cu acțiune lentă – SYSADOA și 3) preparate ce modifică structura cartilajului. Preparatele din prima grupă includ *terapia analgezică și antiin-*

flamatorie care ameliorează durerea și inflamația exsudativă sinovială. În acest scop, se folosesc antiinflamatoriile nesteroidiene administrate per os, per rectum sau parenteral (*tab. 8*). Cele mai utilizate sunt preparatele cu efect antalgic mai pronunțat: derivații acidului propionic (ibuprofenul, flubiprofenul, naproxenul, profenidul în doze uzuale de 400 mg de 4 ori/zi). Aspirina se va administra în doze de 500 mg, 4 ori/zi, indometacina sau diclofenacul – 50 mg de 3 ori/zi, clodifen – 75 mg i.m. odată pe zi (*tab. 9*). Preparatele AINS au 2 efecte ce necesită o deosebită atenție: *a) supresează biosinteza proteoglicanilor și accentuează modificările degenerative în cartilajul artrozic, deși ele nu afectează cartilajul normal; b) inhibă sinteza prostaglandinelor, scad fluxul plasmatic renal, ceea ce conduce la retenție azotată la pacienții cu boli renale intrinseci, frecvente la bolnavii vârstnici.* Un remediu în acest sens este noul preparat antiinflamator **XEFOCAM** (Oxicam), care are astfel de acțiuni reduse la maxim.

Efectul antiinflamator al AINS constă în blocarea ciclooxigenazei-2 (COX-2), care dirijează sinteza prostaglandinelor proinflamatorii, dar, totodată, AINS blochează și COX-1, care are funcții fiziologice de protecție a tractului gastro-intestinal etc. Concomitent cu efectul terapeutic, AINS posedă o serie de reacții adverse: digestive, renale etc. (*tab. 9*). Dereglările gastrointestinale, hemoragiile și alterarea funcției renale sunt principalele efecte adverse. În 1997 în SUA la pacienți mai vârstnici de 65 de ani s-au estimat 41000 spitalizări și 3300 de decese în cadrul terapiei cu AINS. Mecanismul conform căruia AINS au efecte analgezice și suprimă inflamația este inhibiția enzimei ciclooxigenaza. Aceasta inhibă

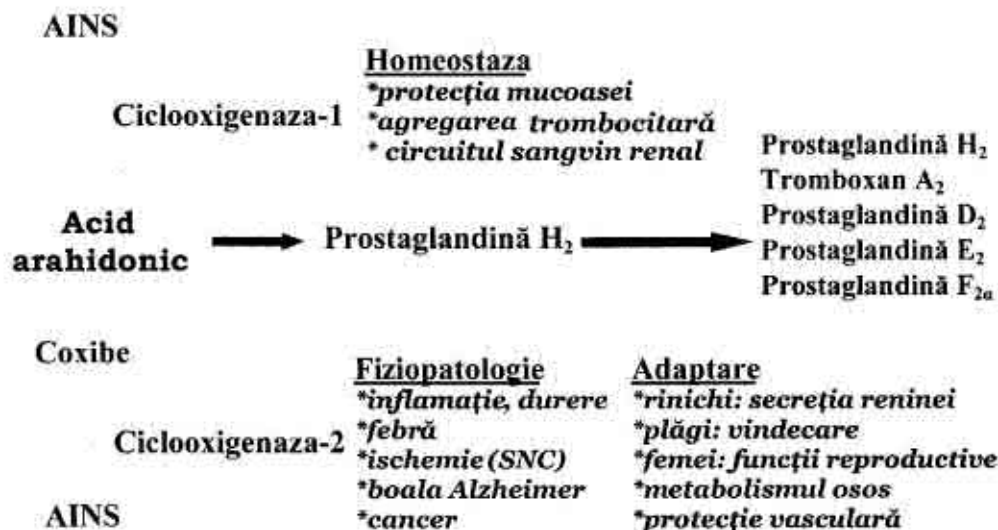


Fig. 10. Mecanism de acțiune a AINS

Acidul arahidonic, eliberat de membrana fosfolipidică ca răspuns la diferiți stimuli, este transformat în prostaglandină H₂ de către COX-1 și COX-2. Prostaglandina H₂ la rândul său derivă în multiple prostanoides. AINS neselective inhibă ambele ciclooxigenaze (COX-1 și COX-2), cu alterare a funcției homeostatice a COX-1) Coxibe inhibă selectiv COX-2, fiind practic lipsite de adversitățile comune pentru AINS neselective

sinteza prostaglandinelor care răspund de protecția mucoasei gastrice, rinichilor etc. (fig. 10). De aceea, preparatul antiinflamator ideal pentru tratamentul OAD ar trebui să inhibe preponderent COX-2, să posedă un efect analgezic pronunțat (20 mg de xefocam = 20 mg morfină).

Dezvoltarea largă a COX-2 micșorează acțiunea negativă a inhibiției receptorilor COX-1, astfel reducând riscul efectelor adverse. Este estimat că vânzările de medicamente autorizate în SUA au fost de 1,7 milioane \$ în 1988. Actualmente costul lunar de COX-2 a unui pacient este de ≈ 100\$. Deși se pare că inhibitorii COX-2 au mai puține efecte adverse. Costul efectiv și beneficiile de documentație a factorilor de risc de lungă durată necesită evaluare suplimentară.

Tabelul 8

CLASIFICAREA PREPARATELOR AINS DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE

Mecanismul de acțiune	Preparatele
Inhibitori selectivi ai COX-1	Doze mici ale acidului acetilsalicilic
Inhibitori neselectivi ai COX-1 și COX-2	Majoritatea preparatelor AINS cunoscute
Inhibitori preponderent ai COX-2	Meloxicam Nimesulid
Inhibitori specifici ai COX-2	Celecoxib, Rofecoxib Valdecoxib

Tabelul 9

DOZELE AINS, RECOMANDATE PENTRU TRATAMENTUL OAD

Preparatul	Dozele (mg/24 ore)	Numărul de prize zilnice
Diclofenac (Clodifen)	75-150	1-3
Ibuprofen	1200-2000	3-6
Flugalin	100-200	1-3
Ketoprofen	100-200	2-3
Naproxen	250-750	1-2
Piroxicam	20-40	1
Meloxicam (Loxidol)	7,5	1
Nimesulid	100-200	2
Celecoxib	100-200	1-2
Rofecoxib	12,5-25	1-2
Valdecoxib	10-20	1-2

În ultimele decenii, au apărut preparate care inhibă selectiv COX-2: movalis, nimesulid (mesulid, nimesil). Nimesulidul se administrează câte 100 mg de 2 ori/zi pe o perioadă de până la 4 săptămâni. Inhibitorii COX-2 – coxibele (celecoxib și valecoxib) au o eficacitate comparativă cu AINS neselective, sunt mai inofensive comparativ cu acestea ca efect gastro- și nefrotoxic, nu influențează

agregarea trombocitelor și coagulabilitatea (fig. 10, tab. 10). Inhibitorii selectivi ai COX-2 sunt recomandați astăzi de Colegiul Reumatologilor Americani în calitate de preparate de „primă linie” pentru tratamentul simptomatic. Institutul Național pentru Excelență Clinică (NICE) din SUA (2001) recomandă utilizarea inhibitorilor COX-2 la următoarele grupe de pacienți: *cu vârstă mai mare de 65 de ani, folositori de medicamente cunoscute pentru efecte adverse gastrointestinale, cu stări comorbide severe, folositori timp îndelungat de doze maxime ale AINS neselective.*

În caz de toxicitate gastrică a preparatelor se poate administra concomitent cu AINS *blocantele pompei protonice gastrice* (omeprazol 20 mg, pantoprazol 30 mg, lansoprazol 30 mg, esomeprazol 20 mg), *blocantele receptorilor H₂-histaminici* (ranitidină 150-300 mg, famotidină 20-40 mg, nizatidină 150 mg), antiacide (almagel, magaldrat, fosfalugel, maalox etc.). Contraindicațiile tratamentului cu AINS sunt relatate în tabelul 11.

Tabelul 10

REAȚIILE ADVERSE ALE TRATAMENTULUI CU AINS

Digestive	<i>Greață, vomă, dispepsie, diaree, constipație Eroziuni gastroduodenale, ulcer peptic Hemoragie, perforație Hepatotoxicitate</i>
Renale	<i>Glomerulopatie, nefrită interstițială Inhibarea eliberării reninei, inducerea edemului Dereglarea funcției aparatului tubular</i>
La nivelul sistemului nervos central	<i>Cefalee, halucinații, obnubilare, depresie, tremor Meningită aseptică, neuropatie</i>
La nivelul sistemului hematopoietic	<i>Anemie, supresia măduvei osoase, anemie autoimună, inhibarea agregării trombocitelor</i>
Hipersensibilizare	<i>Astm bronșic, fotosensibilizare, sindrom Stevens-Johnson</i>
Altele	<i>Interacțiuni medicamentoase – cu antidiabeticele orale, beta-blocantele și unele diuretice</i>

Tabelul 11

CONTRAINDICAȚII RELATIVE PENTRU TRATAMENTUL CU AINS

Toxicitate gastrointestinală:

Precauție la:

Pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani;
Ulcer peptic în anamneză;
Tratament concomitent cu corticosteroizi și anticoagulante;
Fumători;
Pacienți cu afecțiuni cardiovasculare;
Consumatori abuzivi de alcool.

Toxicitate renală:

Precauție la:

Pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani;
Pacienți cu hipertensiune arterială;
Pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă;
Tratament concomitent cu inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei și diuretice.

Alternativa pentru tratamentul durerii din OAD este administrarea preparatelor analgezice – tramadol, analgezic cu acțiune centrală, care nu provoacă dependență fizică și psihică. Dozele recomandate de tramadol sunt în primele zile de 50 mg/zi cu creștere treptată până la 200-300 mg/zi. Preparatul se suportă relativ bine, uneori apar greață, vomă, vertije, care pot fi diminuate micșorând doza. Tramadolul se asociază bine cu AINS, ceea ce permite scăderea dozelor ambelor preparate, minimalizând astfel riscul complicațiilor.

Preparatele simptomatice cu acțiune lentă – SYSADOA (unii autori le consideră terapie patogenetică sau terapie de substituție) supresează procesul patogenetic al OAD, interferând cu etape fiziopatologice ale dezvoltării cartilajului artrozic. Aceste medicamente ar trebui să activeze procesele anabolice din cartilajul articular, să inhibe activitatea fermenților lizozomali, să stimuleze funcția sintetizantă a condrocitelor. Acestea sunt componente naturale ale matricei cartilajului – condroitina sulfat și glucozamina sulfat, administrate per os. Ambele preparate se absorb din tractul gastrointestinal și se acumulează în cavitatea articulară. Mecanismul de acțiune nu este încă elucidat. Sunt date despre capacitatea lor de a împiedica formarea radicalilor de oxigen și sinteza oxidului de azot prin care poate fi explicat efectul analgezic ce apare destul de rapid de la începutul tratamentului. Alt mecanism ce stă la baza acțiunii de modificare structurală în cartilaj este datorat inhibiției proceselor catabolice (inactivarea metaloproteinazelor matriceale, distrugerea cartilajului indusă de citokine) și stimulării proceselor anabolice (sinteza proteoglicanilor), de asemenea încetinirii apoptozei condrocitelor. Glucozamina stimulează activitatea condrocitelor de a sintetiza glicozaminglicani, proteoglicani, collagen, proteine; intensifică sinteza acidului hialuronic, component al lichidului sinovial cu rol în lubrificarea articulațiilor. Condroitina constituie un substrat gata pregătit pentru a intra în componența proteoglicanilor; inhibă activitatea enzimelor condrolitice; previne formarea trombusului de fibrină în vasele mici care înconjoară articulația. Toate acestea se exprimă clinic prin protecția articulației, refacerea cartilajului articular și reducerea semnificativă a inflamației. Se administrează: condroitină sulfat (structum, mucosat) – 1500 mg/24 h, stimulatori ai sintezei proteoglicanilor – glucozamină monosulfat (Dona) 1500 mg/24 h; artroflex compus 2 pastile de 2 ori pe zi (1 pastilă conține 375 mg clorhidrat de glucozamină și 265 mg sulfat sodic de condroitină); teraflex 1 capsulă de 3 ori/zi (1 capsulă conține 500 mg clorhidrat de glucozamină și 400 mg sulfat sodic de condroitină).

Alte medicamente modificatoare ale bolii pot apărea în curând. Printre acestea poate fi menționat diacereina, medicament ce inhibă producția și activitatea metaloproteinazelor și interleukinelor, la fel poate încetini progresarea osteoartrozei șoldului. Prezintă interes bifosfonații și inhibitorii specifici ai leukotrienelor.

Terapia patogenetică include administrarea preparatelor condroprotectoare: *inhibitori ai enzimelor degradative* – polisulfatul de glicozaminglican (ar-

teparon) – inhibă activitatea proteinazelor și crește sinteza acidului hialuronic; *inhibitori ai cristalizării pirofosfatului și/sau hidroxiapatitei* – difosfați (etan-1-hidroxi-1, difosfanat, EHDF) – inhibă cristalizarea sărurilor fosfocalcice responsabile de inducerea reacțiilor inflamatorii. Alte preparate condroprotectoare sunt cele ce conțin mucopolizaharide (preparate combinate) – rumalon (complex glicozaminoglicoproteic din cartilajul vițelilor).

Acidul hialuronic și derivații săi. Acidul hialuronic este o mucopolizaharidă cu masă moleculară mare și constituie un component major al cartilajului și lichidului sinovial. În OAD masa moleculară și conținutul acidului hialuronic scad. Astfel, a fost postulat că suplimentarea prin introducere intraarticulară a acidului hialuronic poate îmbunătăți vâscozitatea și elasticitatea cartilajului și lichidului sinovial. Sunt pe piață astăzi câteva preparate de acid hialuronic cu masă moleculară mică (hyalgan) și mare (synvisc). Hyalgan (hyaluronate sodium) se administrează intraarticular câte 20 mg o dată în săptămână la o cură de 5 injecții, Synvisc o injecție în săptămână la o cură de 3 injecții. Studiile relatează ca derivații acidului hialuronic sunt superiori față de *placebo*, reducând durerea și necesitatea injectării corticosteroizilor intraarticular pe o perioadă de 12 luni. Efectul începe la a 3-5-a săptămână persistând până la un an. Comparativ cu corticosteroizii intraarticulari, studiile dublu orb au arătat că ambele au efect similar până la săptămâna a cincea, apoi efectul acidului hialuronic este superior pe o perioadă de 6 luni după injectare. Mai sunt evidențe că injectările acidului hialuronic au eficacitate asemănătoare cu AINS cu durata de 3-6 luni după injectare. Date despre efectul introducerii repetate a acidului hialuronic și efectele modificatoare ale bolii sunt puține. După prima cură efectivă se recomandă de repetat injectarea intraarticulară peste un an.

Tratamentul topic. Administrarea topică a unguentelor ce conțin capsaicină sau AINS (cremă sau gel de diclofenac, piroxicam, ketoprofen) este indicată în formele ușoare de OAD (afectarea mâinilor sau genunchilor). *Preparatele glucocorticoide* pot fi administrate local (intraarticular, periarticular) în articulațiile cu sinovită reactivă (triamcinolon hexacetnid sau metilprednisolon – diprosan, flosteron, depomedrol, kenalog etc.). Se utilizează cu predilecție pentru gonartroză. Acestea au un efect semnificativ, dar cu durată mică (2-4 săptămâni). Complicații pot fi atrofia pielii, depigmentări ale dermului, rareori infectarea articulației. Folosirea lor trebuie să fie cât mai redusă, deoarece ele pot afecta cartilajul articular prin accentuarea condrosorbției și osteoporozei. Este posibil că însăși progresarea artrozei determină afectarea cartilajului, dar nu injectarea corticosteroizilor. Ghidurile terapeutice ale Colegiului American de Reumatologie recomandă nu mai mult de 3-4 infiltrări intraarticulare (genunchi) pe an. Pentru pacienții ce necesită mai multe injecții trebuie găsite alte remedii terapeutice. Puncția articulară este indicată pentru evacuarea exsudatului, după care se administrează corticosteroizi sau preparate antifementative (Contrycal).

Terapia chirurgicală (ortopedică) se aplică în formele grave de boală cu afectare funcțională importantă: debridare artroscopică, osteotomie, artrodeză, protezare etc. Transplantul de cartilaj autolog (transplant colectat din sectorul de cartilaj normal al articulației bolnave, cultivat *in vitro* și reimplantat în porțiunile cu cartilaj dezgolit) poate fi o tehnică de perspectivă, dar este foarte costisitoare. Protezarea articulară este etapa finală pentru mulți pacienți, ce permite funcționarea indoloră a articulației pe o perioadă de până la 20 de ani.

Perspectiva terapeutică în OAD pentru viitor:

1. Administrarea tetraciclinelor chimic modificate.
2. Administrarea metaloproteinazelor.
3. Folosirea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1-Ra) – diacereină.
4. Folosirea inhibitorilor TNF- α .
5. Folosirea inhibitorilor IGF-1 (Insulin-like grow factor).
6. Dezvoltarea transplantului de cartilaj autolog în faza recentă a bolii.
7. Administrarea locală a citokinelor antiinflamatorii.
8. Inducția genică folosind metode de transfer de gene.

Profilaxia. Măsurile de profilaxie în OA sunt cu predilecție secundare, îndreptate spre apărarea articulațiilor care suportă eforturi sporite. Acestea diminuează sindromul dureros și sunt recomandate chiar și atunci când durerea lipsește (tab. 12).

Tabelul 12

MĂSURI PROFILACTICE PENTRU PROTEJAREA ARTICULAȚIILOR

1. Purtarea încălțăminteii cu talpă moale (de ex. cu talpă de gel) sau aplicarea supinatoarelor.
2. Îndeplinirea lucrului șezând, dacă el continuă mai mult de 10 minute. Dacă lucrul trebuie îndeplinit în picioare, la fiecare oră de lucru este necesară o pauză de 5 minute.
3. Se va evita pozițiile cu genunchii îndoiți și sprijinul pe genunchi
4. Se vor folosi unelte lungi pentru a ridica obiectele de pe podea
5. Se va evita practicarea exercițiilor sportive care pot provoca în viitor alterarea cartilajului (tenis, alergări), preferând înotul și mersul
6. La ridicarea pe scări a se opri pentru odihnă (sau a se folosi ascensorul)
7. Pacienții cu gonartroză și coxartroză trebuie să evite folosirea scaunelor, fotoliilor, paturilor joase. Ei vor face duș în poziția șezând. Se va evita poziția în genunchi, sau picior peste picior.

Bibliografie

1. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, et al., *Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee*. Arthritis Rheum 2000;43:1905-15.
2. American Geriatrics Society Panel on Exercise and Osteoarthritis. Exercise prescription for older adults with osteoarthritis pain: consensus practice recommendations. *J Am Geriatric Soc* 2001;49:808-23.
3. DeGroot J, Bank, RA, Tchvetverikov I, et al., *Molecular markers for osteoarthritis: the road ahead*. Curr Opin Rheumatol 2002;14:585-9.
4. Groppa L., Dutca L., Cepoi V., *Osteoartrroza. Actualități in medicina internă*. Chișinău, 2006, 139-163.
5. Hughes R, Carr A., *A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee*. Rheumatology 2002;41:279-84.
6. Hunter DJ, March L, Sambrook PN., *Knee osteoarthritis: the influence of environmental factors*. Clin Exp Rheumatol 2002;20:93-100.
7. I Haq, E Murphy and J Dacre, *Osteoarthritis*. Postgraduate Medical Journal 2003;79:377-383
8. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, et al., *Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis*. JAMA 2000;283:1469-75.
9. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al., *Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression. A randomised, placebo controlled trial*. Lancet 2001;357:251-6.

INDICE ALFABETIC

A

- Acalazia cardiiei 26, 58, 60
– clasică 29
– viguroasă 29
- Acetaldehidă 435
- Acizi
– 5-aminosalicilic 204
– chenodeoxicolic 253
– epsilon aminocapronic 231
– glutamic 429
– hialuronic 733
– sialici 479
– uric 624, 630
– ursodeoxicolic 240, 253, 279, 308, 377, 394, 453
- Adefovir 309, 334
- Ademeteonină 380, 400, 445
- Adipokine 368
- Adiponectină 368
- AINS 571, 594, 609, 620, 632, 729
- Aizenberg *vezi Simptom Aizenberg*
- Alcooldehidrogenază 435
- Aldehiddehidrogenază 435
- Alendronat 706
- Alfa-amilază 221
- Aliev *vezi Simptom Aliev*
- Allopurinol 551
- Alodinie 184
- Alprostadil *vezi Prostaglandinele*
- Amilorid 421
- Aminoacizi 311, 429
- Aminosteril N- hepa 399, 429
- Amitriptilină 81, 192, 240
- Amoniac 425
- Analgină *vezi Metamizol de sodiu*
- Analogii nucleozidelor 309
- Anaprilin *vezi Propranolol*
- Anemia Biermer *vezi Anemia pernicioasă*
- Anemia pernicioasă 94
- Angiografie 306, 639, 668
– selectivă a pancreasului 225
- Antiacide 23, 64, 80, 122, 229
- Antiagregante 534, 558, 657
- Anticoagulante 505, 534, 657
– absorbabile 122
– neabsorbabile 122
- Anticolinergice 123
– selective 123
– neselective 123
- Anticorpi
– anti-ADN dublu catenari 488, 492, 495, 496
– anti-ADN native 496
– antiantigen solubil hepatic 358
– antiantigen specific ficat pancreas 358
– anticitoplasmă neutrofilică 201, 276, 647
– anticitozoli hepatici 357
– antifibră musculară netedă 276, 357
– antireceptor asialoglicoproteină hepatică 357
– anti-centromer 514
– antiendomisiali 177
– antigliadinici 177
– anti-histonele 496
– anti-membrană bazală glomerulară 682
– antimicrosomiali antifecat-rinichi 357
– antimitocondriali 452
– antineutrofilici citoplasmatici 201, 211
– antinucleari 276, 357, 548, 693, 696
– antireticulinici 177
– anti-Ro 496
– anti-Sm 496
– antitopoizomerază I 514
– antitransglutaminază tisulară 177
- Antidepresante triciclice 81, 192
- Antifibrotice 534
- Antigastrinice 129
- Antihistaminice H₂ *vezi Blocante anti-histaminice H₂*

Antispastice

- neselective 191, 256, 271
- selective 154, 191, 256, 271

Aprazol vezi *Lansoprazol*

Aprotinin 230

Arginină 380

Arterită temporală 671

Arterită Takayasu 675

Artrită 560

- gutoasă 624
- psoriazică 612
- reactivă 590
- reumatismală 477
- reumatoidă 560

Artroscopie 569

Ascită 300, 418

- necomplicată 418
- refractară 422

Aspartat de ornitină 400, 428

Attapulgit 141

Azatioprină 205, 212, 535, 577

B

Behcet vezi *Boala Behcet*

Betaină 379

Bifosfonați 705

Biltricid 238

Biopsia ficatului 306, 333, 344, 354

Blocante

- canalelor de calciu 239, 409
- canalelor de sodiu 239
- anti-histaminice H2 64, 79, 90, 124, 229, 400

Boala

- antimembrană bazală glomerulară 682
- Behcet 687
- Buerger 666
- Caroli 268
- Crohn 206
- de reflux gastroesofagian 52
- hepatică alcoolică 433
- hepatică prin defect de alfa-1-anti-tripsină 297
- Horton-Magot-Brown vezi *Arterita temporală*

- Ménétrier vezi *Gastrita hiperplazică*
- mixtă a țesutului conjunctiv 533
- Paget 701
- ulceroasă vezi *Ulcer cronic*
- Wilson 296, 464

Boas vezi *Simptom Boas*

Boliile inflamatorii intestinale 194

Budenofalc vezi *Budesonid*

Budesonid 205, 212, 362

C

Cacia vezi *Punctul Cacia*CAGE vezi *Chestionarul CAGE*

Calazia esofagului 35

Calculii biliari

- pigmentați bruni 246
- colesterolici 247, 248
- micști 248
- ductului biliar 251
- pigmentați negri 246, 247

Calcitonină 706

Cancer

- al cecului 203
- al colonului descendent 203
- esofagian 21, 56
- gastric 121
- rectal 203

„Capul meduzei” 405

Carbenoxolonă 129

Cardită reumatismală 477

Carsil vezi *Silimarina*Celiakia vezi *Enteropatia glutenică*

Celule lupice 496

Cerucal vezi *Metoclopramid*

Ceruleplasmină 466

Chauffard vezi *Zona Chauffard*

Chestionarul CAGE 441

Child-Pugh vezi *Clasificarea prognostică Child-Pugh*

Choliver 310, 378

Ciclofosamid 505, 535, 558, 642, 679

Ciclosporină 362, 577

Cimetidină 124

Ciroza

- alcoolică 433, 438

- biliară primitivă 448
- compensată 386, 390, 393
- decompensată 386, 393
- hepatică 384
- macronodulară 386
- micronodulară 386
- Citoprotectori 23, 65, 90
- Citostatice 505, 535, 551, 558, 576, 622, 642
- Clasificarea
 - prognostică Child-Pugh 386
 - Savary Miller 57
 - Sydney 99
- Clearance esofagian 53, 59
- Clișeu panoramic 251
- Coinfecție 352
- Colagen 517, 710
- Colangiografie
 - intravenoasă 252
 - transhepatică percutanată 252, 320
- Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică 225, 236, 252, 277, 320
- Colangită 264
 - acută 266
 - aseptică 267
 - bacteriană 267
 - cronică 266
 - ereditară 267
 - imună 267
 - infecțioasă 267
 - obstructivă 267
 - parazitară 267
 - sclerozantă primitivă 273
 - sclerozantă secundară 273
 - toxică 267, 268
- Colchicină 445, 587, 632
- Colecistectomie
 - laparoscopică 255
 - standard 255
- Colecistită cronică
 - acalculoasă *vezi Colecistita cronică alitiazică*
 - alitiazică 223
 - calculoasă 243
- Colecistografie
 - perorală 251
 - radionucleară 251
- Colecistostomie 256
- Coledocolitiază *vezi Calculii ductului biliar*
- Colelitiază 244
- Coleretice 239
- Colesecretice 239
- Colesteramină 280, 321, 453
- Colică biliară 249
- Colita
 - ischemică 202
 - ulceroasă nespecifică 195
 - acută 196
 - cronică progresivă 197
 - cronică recidivantă 197
 - distală 197
 - pe stânga 197
 - totală 197
- Colonoscopie
- Comă hepatică 397
 - electrolitică 397
 - endogenă 397
 - exogenă 397
 - mixtă 397
 - porto-sistemică 397
 - pseudohepatică 397
 - veritabilă 397
- Condroitină sulfat 732
- Constipație
 - acută 152
 - cronică 152
 - funcțională 148
 - prin dereglarea evacuării 150
 - prin dereglarea tranzitului 150
- Contractură Dupuytren 299
- Contrical 230
- Controloc *vezi Pantoprazol*
- Coprocultură 170
- Coprogramă 171
- Coreea Sydenham 478
- Corpusculi Mallory 443
- Corticosteroizi 503, 535, 551, 573, 641
- Cotrimoxazol 142
- Courvoisier *vezi Simptom Courvoisier*
- Creon 231
- Crioglobuline 651, 655
- Cristale de urat 631

- Criterii de diagnostic
 – Roma II, 1999 70, 183
 – Roma III, 2006 37, 70, 183, 283, 288
 Cromoendoscopie 59
 Cuprenil *vezi D-penicilamină*
 Cuprid *vezi Trientină*
 COX-2 730

D

- Debridat *vezi Trimebutină*
 Deferoxamină 406
 Degenerescență hepato-lenticulară
vezi Boala Wilson
 Degete de Madonă 523
 Deglutiție 16
 De-nol *vezi Subcitrul de bismut*
 Dereglări esofagiene funcționale 37
 Derivații
 – 5-nitrofurului 238, 270
 – 8-oxichinolinici 548
 Dermatomiozită 537
 Desferal *vezi Deferoxamina*
 Desjardins *vezi Punctul Desjardins*
 Diaree 133
 – acută 137
 – călătorilor 138
 – cronică 143
 – exsudativă 135
 – falsă 133
 – inflamatorie 135, 198,
 – matinală 186
 – osmotică 134
 – prin hipermotilitate 135
 – prin hipomotilitate 135
 – secretorie 134
 Dicetel *vezi Pinaverium bromidum*
 Diclofenac 531
 Dietă aglutenică 180
 Dilatarea esofagului 31, 34
 Disbacterioză intestinală 166
 Disbioză intestinală *vezi Disbacterioză intestinală*
 Disfagia 15, 21, 27, 33, 61
 – acută 16
 – cronică 17

- esofagiană 18
 – funcțională 40
 – mecanică 18
 – motorie 18, 27
 – orofaringiană 18, 19
 – paradoxală 18
 Disfonie 55
 Disfuncție
 – sensomotorie 185
 – sfincterului Oddi 287
 – de tip biliar 288
 – de tip pancreatic 288
 – tractului biliar 282
 – vezicii biliare 284
 Dispepsie funcțională 70
 Distensie esofagiană cu balonaș 58
 Diverticuli esofagiени 21, 61
 – pulsativi 22
 – de tracțiune 22
 – pseudodiverticuli 22
 – Zenker 22
 Domperidon 63, 81, 93, 129
 D-penicilamină 534
 Drotaverină 239, 256
 Dubin-Jonson *vezi Sindromul Dubin-Jonson*
 Dufalac *vezi Lactuloză*
 Duodenografie în condițiile hipotoniei artificiale a duodenului 225
 Dupuytren *vezi Contractura Dupuytren*
 Durere
 – de tip biliar 233
 – de tip pancreatic 218
 – toracică funcțională 39
 – retrosternală 19, 39, 40, 45, 55
 Duspatalin *vezi Mebeverinum hidrocloridum*

E

- Ecografie
 – abdominală 305, 405
 – Doppler 406
 Eglonil *vezi Sulpirid*
 Elastază 221, 710
 Encefalopatia hepatică 425

- acută 425
 - cronică 425
 - endogenă 425
 - latentă 425
 - mixtă 425
 - porto-sistemică 425
 - Endosonografie 19
 - Engerix B 337
 - Entecavir 334
 - Enterodeză 141
 - Enteropatie glutenică 175
 - potențială 179
 - refractară 179
 - Enterosorbenți 429
 - Entocort *vezi Budesonid*
 - Enzimopatiile ereditare 365
 - Eradicarea *H. pylori vezi Tratament de eradicare*
 - Eritem
 - liliachiu 489
 - marginat 479
 - nodular 198
 - palmar 299
 - plantar 299
 - Esofagită 44, 61
 - bacteriană 49
 - caustică 48
 - de reflux 52
 - eozinofilică 47
 - glicogenică acantozică 47
 - medicamentoasă 49
 - micotică 46
 - virală 49
 - Esofagoscopie 19, 46, 59
 - Esofagospasm 61
 - Esofagotonomanometrie 30
 - Esofagul
 - Barrett 57, 59
 - hiperperistaltic 35
 - Essențiale *vezi Fosfolipide esențiale*
 - Eterul metiltertbutilic 253
 - Etidronat 706
 - Examen
 - biochimic al maselor fecale 170
 - bacteriologic al aspiratului duodenal 171
 - bacteriologic al materiilor fecale *vezi Coprocultura*
- F**
- „Facies etilic” 442
 - Factori
 - de agresiune 84, 103
 - endogeni 84, 104
 - antinuclear 497
 - exogeni 84, 103
 - de protecție 84, 106
 - Factor
 - antinuclear 497
 - de necroză a tumorilor *vezi Tumor necrosis factor*
 - reumatoid 486
 - Famotidină 79, 124
 - Febră reumatismală acută 471
 - Fenobarbital 280
 - Fenomenul Raynaud *vezi Sindromul Raynaud*
 - Feritină 404
 - Fibroblaști 516
 - Fibrotest 374
 - Fibroza
 - alcoolică a ficatului 433
 - hepatică 384
 - Ficat gras nonalcoolic 364
 - Flebotomie 405
 - Flumazenil 429
 - Fluorochinolone 238
 - Fluoxetină 192, 240
 - „Fluture” 489
 - Foeter hepaticus *vezi Miros hepatic*
 - Forlax *vezi Polietilenglicol*
 - Fosfolipază A₂ 221
 - Fosfolipide esențiale 311, 377, 444
 - Furadonină 238
 - Furazolidonă 238
 - Furosemid 421
- G**
- Gastrită 83
 - acută 84, 86, 88, 89

- alcoolică 94
 - antrală 85
 - atrofică 86, 94, 95
 - autoimună 95
 - chimică 92
 - corozivă 91
 - cronică 84
 - de reflux 92
 - de tip A 85, 95
 - de tip AB 85, 95
 - de tip B 85, 92
 - de tip C 92
 - eozinofilică 86, 96
 - erozivă 89
 - flegmonoasă 91
 - foliculară 86
 - fundică 85
 - granulomatoasă 86, 95
 - hiperplazică 97
 - infecțioasă 88
 - limfocitară 86, 96
 - medicamentoasă 93
 - multifocală 85
 - produsă de factori de mediu 85, 95
 - produsă de *helicobacter pylori* 85, 90, 92
 - specifică 85
 - totală 85
- Gastropatie portal-hipertensivă 416
- „Gât de lebădă” 565
- Genotip viral 327, 339
- Ghrelină 368
- Gilbert-Meulengracht *vezi Sindromul Gilbert-Meulengracht*
- Globus 42
- Glucozaminasulfat 732
- Glypresină 414
- Goodpasture *vezi Boala anti-membrană bazală glomerulară*
- Gradient de albumină 419
- Gubergriț *vezi Punctul Gubergriț*
- Gubergriț – Sculiski *vezi Zona Gubergriț-Sculiski*
- Gută 624

H

Haritonov *vezi Puncte și zone reflexe*

Helicobacter pylori 103, 115

Hematemeză 112, 411

Hematohesie 137

Hemocromatoză 457

Hemoragie

- din varicele esofagului 410

- din varicele gastrice 416

- gastroduodenală 117

- variceală 410

Hemosorbție 505, 535

Henoch-Schönlein *vezi Purpura Henoch-Schönlein*

Henoch-Schönlein

Hepalip forte *vezi Fosfolipidele esențiale*

Hepa-merz *vezi Aspartat de ornitină*

Hepaphyl 310

Hepasol 400, 429

Hepatită

- activă 297

- alcoolică 438

- acută 433

- cronică 433

- criptogenă 297

- autoimună 296, 356

- cronică 295

- cronică B 296, 327

- cronică C 296, 339

- cronică D 296, 350

- lobulară 297

- medicamentoasă 296

- neclasificabilă 296

- persistentă 297

- septală 297

Hepatobil 310

Hepatocitoliză 301

Hepatomanometrie 406

Hepatoprotectoare 310

- de origine vegetală 310

- de origine animală 310

- de origine artificială 310

Hepsera *vezi Adefovir*

Heptral *vezi Ademeteonină*

Hernia hiatală 21, 54, 60

Hidroxiprolină urinară 704

Hilac-forte 173
 Himecromon 230, 257, 290
 Hiperalgezie viscerală 184
 Hiperamoniemie 425
 Hiperbilirubinemie
 – conjugată 316
 – directă 316
 – funcțională 323
 – indirectă 315
 – neconjugată 315
 Hiperlipidemie 365
 Hipersensibilitate viscerală 184
 Hipertensiune portală 402
 – intrahepatică 404, 407
 – presinusoidală 404, 407
 – sinusoidală 404, 407
 – postsinusoidală 404, 407
 – posthepatică 404, 407
 – prehepatică 404, 407
 Hipertransaminazemie 300, 301
 Hiperuricemie 601
 Histamină 72
 HLA 472, 509, 538, 547, 597, 612

I

Icter 313
 – colestatic 287, 290, 399
 – congenital 315
 – fiziologic neonatal 315
 – hemolitic 314
 – intrahepatic 314, 317
 – obstructiv 316
 – parenchimos 289
 – posthepatic 290, 315
 – prehepatic 289, 314, 316
 – prin deficit de captare a bilirubinei 314
 – prin deficit de conjugare a bilirubinei 315
 – prin deficit de excreție a bilirubinei 315
 – prin șunt metabolic 314
 – recurent în cadrul sarcinii 315, 325
 Ileită terminală *vezi Boala Crohn*
 Imodium *vezi Loperamid*

Index Truelove 197
 Indicele
 – Maddrey 445
 – masei corporale 364
 Indometacină 540
 Inelul Kayser-Fleischer 465
 Infergen 308
 Infliximab 212
 Inhibitorii
 – enzimei de conversie 409
 – fosfodiesterazei 239
 – pompei protonice 65, 79, 124, 229
 Insuficiență hepatică cronică 396
 Interferon 308, 334, 354
 – α -2- α 308
 – α -2- β 308
 – pegilat 308, 334, 346, 354
 Interleukine 513, 698
 Intetrix 171
 Intron A 308, 334
 Irigografie 187, 200, 209

J

Jejuno-ileita ulceroasă 179
 Jonás *vezi Puncte și zone reflexe*

K

Kehr *vezi Simptom Kehr*
 Keratoconjunctivita sicca 693
 Kimografia esofagului 19
 Knodell *vezi Scorul Knodell*

L

Lactuloză 154, 173, 400, 428
 Lamivudină 309, 331
 Lansoprazol 80, 126
 Lansoprol *vezi Lansoprazol*
 Lanzap *vezi Lansoprazol*
 Laparoscopie 306
 Lapinski *vezi Puncte și zone reflectorii*
 Laxative *vezi Preparate laxative*
 Lecitina seminesaturată 378
 Lefepne *vezi Simptom Lefepne*

- Leptină 368
 Ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene 414
 Limfocite 509, 511, 613, 653
 Lipază 221, 222
 Lipidoze ereditare 365
 Litogeneză 244
 Litostatină 214
 Litotripsie extracorporală 254
 Livedo reticularis 489, 523, 636
 Lopedium *vezi Loperamid*
 Loperamid 140, 172, 192
 Lupus cardita 490
 Lupus nefrita 490
 Lupus
 - discoid 489
 - eritematos sistemic 487

M

- Maastricht-2, 2000 127
 Maastricht-3, 2005 127
 Mac-Kenzie *vezi Simptom Mac-Kenzie*
 Maddrey *vezi Indicele Maddrey*
 Maldigestie 156
 Malnutriție 157
 Manometrie
 - esofagiană 30, 34, 59
 - sfîcterului Oddi 283
 Markerii serologici ai infecției
 - HBV 332
 - HCV 343
 - HDV 353
 Mayo-Robson *vezi Punctul Mayo-Robson*
 Mebeverinum hidrocloridum 155, 239
 Medicație
 - antisecretorie 64
 - prokinetică 63
 Megacolon toxic 199
 Melenă 411
 Menetrier *vezi Gastrita hiperplazică Menetrier*
 6-mercaptopurină 362
 Meridia *vezi Sibutramină*
 Mesalazină 204

- Mesalazol *vezi Mesalazină*
 Metaplazie
 - gastrică 104
 - intestinală 86, 94
 Meteospasmil 191, 239
 Metoclopramid 80, 93, 129, 240
 Metotrexat 205, 212
 Metronidazol 127, 212
 Mezim forte 231
 Microbioză intestinală 166
 Microfloră
 - aerobă 166
 - anaerobă 166
 - condiționat-anaerobă 166
 - facultativă 167
 - luminală 167
 - mucoidă 167
 - obligată 167
 - tranzitorie 167
 Microorganisme intestinale
vezi Microflora
 Miros hepatic 300
 Model biopsihosocial 185
 Molsidomină 409
 Monitorizarea pH-ului esofagian 19, 58
 Motilium *vezi Domperidon*
 Mucofalk 154, 172
 Murphy *vezi Simptom Murphy*
 Mussy *vezi Puncte și zone reflectorii*

N

- Nadolol 408
 Nadroparină 657, 664
 Neointestopan *vezi Attapulgit*
 Nișa
 - Haudek
 - ulceroasă 114
 Nizatidină 124
 Noduli
 - Așchoff 475
 - Bouchard 720, 722
 - Heberden 720, 722
 - reumatoizi 567
 - subcutanați 479, 564
 No-spa *vezi Drotaverina*

O

- Octreotid *vezi Sandostatin*
 Odeston *vezi Himecromonul*
 Odinofagie 55
 Omeprazol 80, 125
 Ornicetil *vezi Ornitin- α -cetoglutareat*
 Ornitin- α -cetoglutareat 400, 428
 Orosomucoid 201
 Ortner *vezi Simptom Ortner*
 Osteoartroză 708
 Osteofite 713, 719, 720
 Otilonium bromidum 155
 Oxicam *vezi Xefocam*

P

Pacienți

- „naivi” 310
 - non-responderi 310
 - responderi 310
- Pamidronat 706
 Pancolită *vezi Colita ulceroasă nespecifică totală*
 Pancreatită 214
 - alcoolică 216, 225
 - autoimună 216, 226
 - cronică 214
 - ereditară 216, 225
 - genetică 217
 - idiopatică 216
 - obstructivă 216, 226
 - primară 217
 - secundară 217
 - toxico-metabolică 216
 - tropicală 217, 226
 Pangastrită *vezi Gastrita totală*
 Pantoprazol 80
 Paracenteză
 - diagnostică 419
 - terapeutică 422
 Pariet *vezi Rabeprazol*
 Paroxetină 81, 192
 Patologia esofagiană funcțională 37
 Pegasys 308
 PEG-interferon *vezi Interferon pegilat*

- Pegintron 308
 Penetrarea ulcerului 118
 Pentoxifilină 311, 394, 445, 534
 Percepție nociceptivă 184
 Perforarea ulcerului 118
 Periarterita nodoasă 634
 Peritonita spontană bacteriană 422
 Peroxidarea lipidelor 370
 „Picături de rubin” 220
 Pielea „de pergament” 299
 Pinaverium bromidum 155, 239
 Piodermie gangrenoasă 198
 Pirozizis 27, 34, 55, 112
 - funcțional 37, 38
 Plasmafereză 505, 535
 Plasmă proaspăt congelată 400
 Pneumonită lupică 490
 Poliartrita reumatismală 477
 Polietilenglicol 154
 Polifecalie 136
 Polifepan 141
 Polimiozită 537
 Polipoză intestinală 203
 Portohepatografie 406
 Portomanometrie 406
 Prader-Willi *vezi Sindromul Prader-Willi*
 Prazicvantel *vezi Biltricid*
 Prebiotice 173
 Preparatele
 - de aur 576
 - acidului nalidixic 238
 - antiidiareice 140
 - antiinflamatorii nesteroidiene 228, 483, 571, 729, 730
 - laxative 153
 - „de volum” 153
 - osmotice 154, 192
 - stimulante 154
 Probenecid 551
 Probiotice 141, 172
 Prokinetice 63, 80, 93, 129
 Propiltiouracil 445
 Propranolol 408
 Prostacilină *vezi Prostaglandine*
 Prostaglandine 107, 129, 533, 558

Prurit cutanat 300, 449
 Psilium 154
 Pulet *vezi Pantoprazol*
 Pulsterapie 504, 575, 641, 679, 699

Puncte și zone reflexe

- Bergmann 234
- Haritonov 234
- Jonás 234
- Lapinski 234
- Mussy 234, 249

Punctul

- Cacia 220
- Desjardins 220
- Gubergriț 220
- Mayo-Robson 220

Purpura Henoch-Schönlein 659

Pylomid *vezi Metoclopramidă*

Quamatel *vezi Famotidină*

R

Rabeprazol 80, 126
 Radicalii liberi ai oxigenului 105
 Ranitidină 79, 124
 Raynod *vezi Sindrom Raynod*
 Răspuns la tratament antiviral 310

- complet 310
- lipsă de răspuns 310
- parțial 310
- recădere 310
- susținut 310

 Reacție de polimerizare în lanț 333, 343
 Reaferon 308
 Realdiron 308
 Receptor insulenic 367
 Recombivax HB 337
 Rectocolita ulcero-hemoragică
vezi Colita ulceroasă nespecifică
 Rectoragie 198
 Redoare matinală 564
 Reflux

- gastroesofagian 52
- fiziologic 52
- patologic 52
- duodenogastric 106

 Regurgitare 27, 34, 55

Rehidron 140

Reiter *vezi Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy*

Remgheld *vezi Sindromul Remgheld*

Remicade *vezi Infiximab*

Resistină 368

Retarpen 485

Reumocardită *vezi Cardita reumatismală*

Rexetin *vezi Paroxetină*

Ribavirină 309, 346

Rinichiul sclerodermic 526

Roferon A 308

Rotor *vezi Sindromul Rotor*

Roxatidină 124

S

Salofalk *vezi Mesalazina*

Sandostatină 146, 229

Sargenor *vezi Arginina*

Sărurile de bismut 127

Schirmer *vezi Testul Schirmer*

Scintigrafie

- biliară 236
- esofagiană 20, 30
- hepato-splenică 306
- osoasă 607, 704, 726

Sclerodactilie 523

Sclerodermie sistemică 508

Scleroterapie 415, 416

Scorul Knodell 298

Secreție

- de bicarbonate 107
- de gastrină 105
- de pepsină 105
- gastrică acidă 104

Semnul fluture 489

Semnul „ochelarilor” 542

Sengstaken-Blakemore *vezi Sonda nazogastrică*

Sensibilitate viscerală 73, 184

Seromucoid 479

Sfincterotomie endoscopică 291

Sialoree 55

Sibutramină 377

Sideremie 460

Silimarină 308, 378, 445

Simptom

- Aizenberg I 234
- Aizenberg II 235
- Aliev 234
- Boas 234
- Courvoisier 249
- Courvoisier-Terrier 249
- Culen 220
- de alarmă 56, 75, 137, 188
- Kehr 234, 249
- Lepehne 234
- Mac-Kenzie 234
- Murphy 234, 249
- Ortner 235, 249

Sindromul

- antifosfolipidic 491, 498
- Caroli *vezi Boala Caroli*
- citolitic 300, 301
- colonului iritabil *vezi Sindromul intestinului iritabil*
- CREST 521
- creșterii excesive a bacteriilor *vezi Sindromul intestinului subțire contaminat*
- Crigler-Najjar tip I tip II 323
- de colestază 300, 302, 316, 452
- de malabsorbție 156, 219
- cauzat de deficit sau dezechilibru alimentar 158
- în afecțiuni extradigestive 158
- prin insuficiența digestiei intraluminale 157
- prin tulburări de absorbție 158
- de șuntare porto-cavă 300
- disepptic 70, 112, 137, 159, 219, 299
- distress postprandial 75, 76
- Dubin-Jonson 324
- durerii epigastrice 75, 76
- Felty 567
- Gilbert-Meulengracht 323
- Goodpasture *vezi Boala anti-membrană bazală glomerulară*
- hemoragic 299
- hepatopriv 300, 305

- hiperkinetic 703
- imunoinflamator 300, 304
- insuficienței exocrine a pancreasului 219
- intestinului iritabil 183
- cu constipație 185
- cu diaree 185
- varianta mixtă 185
- varianta neclasificabilă 185
- intestinului subțire contaminat 166
- overlap 521
- postcolecistectomic 287
- Prader-Willi 370
- Raynaud 522, 545
- Reiter-Fiessinger-Leroy 590
- Remgheld 62
- Rotor 325
- Sjögren 692
- vegetativ (iritativ) drept 235
- X-metabolic 365
- Zieve 441
- Zollinger-Ellison 111, 120

Sirepar 310

Sjögren *vezi Sindromul Sjögren*

Sladj biliar 247

Smectă 141

Solarită 62

Soluții coloidale 422

Somatostatină 414

Sengstaken-Blakemore 414

Sondaj duodenal polifracțional 235

Spasmolitice *vezi Antispastice*

Spasmomen *vezi Otilonium bromidum*

Spasmul esofagian

- difuz 31, 33

- localizat 35

Spironolactonă 408, 421

Splenomanometrie 406

Splenoportografie 406

Spondiloartrita anchilozantă 595

Spondiloartrite seronegative 589

Sprue netropicală *vezi Enteropatia glutenică*

Steatohepatită nonalcoolică 364

Steatoza hepatică alcoolică 433, 438

Steatoza hepatică nonalcoolică 364

– macroveziculară 370

– microveziculară 370

Steluțe vasculare 299

Stenoza

– bulbului duodenal *vezi Stenoza piloroduodenală*

– esofagiană benignă 56

– piloroduodenală 119

– cicatriceală 119

– funcțională 119

– organică 119

Stomatită aftoasă 198, 208, 688

Streptococul β -hemolitic 472

Stres oxidativ 215, 370

Subcitrat de bismut 23, 127

Subsalicilat de bismut 127

Sucralfat 23, 129

Sughitul 29

Sulfasalazină 204, 610

Suprainfecție 352

Sydnei *vezi Clasificarea Sydnei*

Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular 415

T

Tacrolimus 362

Takayasu *vezi Arterita Takayasu*

Tamponada cu balon 414

Tannacomp 140

Terapie *vezi Tratament*

Terlipresină 414

Teste

– pentru determinarea nivelului viremiei 333

– psihometrice 427

Testul

– Bernstein – *vezi Testul perfuziei acide*

– Cu D-xiloză 161

– cu secretină și pancreozimină 223

– de saturare a transferinei 460

– de toleranță la glucoză 224

– de unire a cifrelor 427

– feritinei serice 460

– Lundh 223

– perfuziei acide 58

– rapid la urează 115

– respirator cu hidrogen 171

TETA *vezi Trientina*

Titrul

– ASLO 480

– ASH 480

– ASK 480

Tofi gutoși 626, 628

Trasilol 231

Tratament

– anticitokinic 580

– anti-*H.pylori* 126

– tripla terapie 127

– quadrupla terapie 127

– de eradicare 126, 128

– de menținere 205, 212

– de rehidratare 139

– imunosupresiv 205, 212

Triamteren 421

Trientina 466

Trimebutină 155

Tripla terapie *vezi Tratamentul anti-*H.pylori**

Tripsină 221, 222

Trofopar 310

Trombangeită obliterantă 666

Tromboza

– venei portă 407

– venei lienale 407

Truelove *vezi Index Truelove*

Tuberculoza intestinală 203

Tulburări

– hidrominerale 160

– motorii esofagiene 35

Tumor necrosis factor 195, 368, 644, 718

U

Ulcer 100

– acut 100

– cronic 100

– de stres 110

- duodenal 100, 109
- gastric 100, 109
- *H. Pylori* negativ 110
- *H. Pylori* pozitiv 103
- hepatogen 111
- simptomatic 110
- medicamentoase 110

Ulfamid *vezi* *Famotidină*

Unghiul His 54

Unghiile albe 299

Uveită 585

V

Vaccinare 337

Valvulopatie reumatismală 476

Varice esofagiene 405

Vasculită

- necrozantă 646

- crioglobulinemică 650

Vasopresină 414

Vazaprostan *vezi* *Prostaglandinele*

Venlafaxină 81, 192

Venlaxor *vezi* *Venlafaxina*

Venter *vezi* *Sucralfat*

Videofluorografie 20

Virusul

- HBV 327

- HCV 339

- HDV 350

Vitohepat 310

Voltaren 425

W

Wilson *vezi* *Boala Wilson*

Wobenzym 579

X

Xantelasma 450

Xantoame 450

Xenical 377

Xefocam 729

Xenofalc *vezi* *Acidul chenodeoxicolic*

Xenoterapie 252

Xerostomie 692, 694

Z

Zaharin-Ghed *vezi* *Zona Zaharin-Ghed*

Zeffix *vezi* *Lamivudina*

Zollipak *vezi* *Lansoprazol*

Zona

- Chauffard 220

- Gubergriț-Sculiski 220

- Zaharin-Ghed 220, 234, 249