



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

CURS DE GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE

ediția a doua, revizuită și adăugită

Roxana Șirli
Alina Popescu
Adrian Goldiș
Mirela Dănilă
Ioan Sporea

MANUALE

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2025



Autori:

Prof. Univ. Dr. Roxana Șirli

Prof. Univ. Dr. Alina Popescu

Prof. Univ. Dr. Adrian Goldiș

Prof. Univ. Dr. Mirela Dănilă

Prof. Univ. Dr. Ioan Sporea

În colaborare cu:

Conf. Univ. Dr. Iulia Rațiu

Asist. Univ. Dr. Felix Bende

Asist. Univ. Dr. Renata Bende

Asist. Univ. Dr. Alexandra Deleanu

Asist. Univ. Dr. Ana-Maria Ghiuchici

Asist. Univ. Dr. Ruxandra Mare

Asist. Univ. Dr. Bogdan Miutescu

Asist. Univ. Dr. Tudor Moga

Asist. Univ. Dr. Camelia Nica

Asist. Univ. Dr. Alexandru Popa

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/ro/organizare-evb/

Director general: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Colecția: MANUALE

Coordonatori colecție: Prof. univ. dr. Codruța Șoica

Prof. univ. dr. Daniel Lighezan

Referent științific: Prof. univ. dr. Bogdan Timar

© 2025

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate. Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-487-8

Cuprins

1. REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN.....	5
2. TULBURĂRI MOTORII ESOFAGIENE.....	16
3. NEOPLASMUL ESOFAGIAN	21
4. GASTRITELE	26
5. BOALA ULCEROASĂ PEPTICĂ.....	37
6. DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ	47
7. CANCERUL GASTRIC	52
8. BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE.....	61
9. CANCERUL COLORECTAL.....	79
10. COLONUL IRITABIL (SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL - SII)	89
11. HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE ȘI INFERIOARE	97
12. BOALA CELIACĂ.....	110
13. DEFICITUL DE DIZAHARIDAZE (DEFICITUL DE LACTAZĂ)	116
14. SINDROMUL DE MALABSORBȚIE	122
15. PANCREATITA ACUTĂ	131
16. PANCREATITA CRONICĂ.....	140
17. LITIAZA BILIARĂ.....	148
18. HEPATITELE CRONICE VIRALE	156
19. HEPATITA AUTOIMUNĂ	187
20. BOALA HEPATICĂ STEATOZICĂ ASOCIATĂ DISFUNCȚIEI METABOLICE (MASLD).....	193
21. FICATUL ALCOOLIC.....	202
22. BOLILE HEPATICE COLESTATICE PRIN MECANISM AUTOIMUN.....	211
23. BOLILE HEPATICE METABOLICE EREDITARE	224
24. CIROZA HEPATICĂ	233
25. TRANSPLANTUL HEPATIC	263
26. INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE ȘI ULTRASONOGRAFIE.....	269
Bibliografie selectivă	272

1. REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN

Definiții

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o afecțiune datorată refluxului conținutului gastric în esofag și include totalitatea manifestărilor clinice determinate de acesta, cu sau fără apariția leziunilor endoscopice esofagiene.

Refluxul gastro-esofagian (RGE) este un fenomen fiziologic, care constă din trecerea unei părți a conținutului gastric în esofag, determinat de relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior (SEI). Când mecanismele antireflux sunt depășite, conținutul refluat poate ajunge până în orofaringe și căile respiratorii.

Esofagită de reflux (BRGE erozivă) include leziunile inflamatorii ale mucoasei esofagiene determinate de RGE, vizibile endoscopic, și sunt o complicație a acestuia.

Alți termeni care ar trebui luați în considerare sunt:

- *Boala de reflux endoscopic negativă (BRGE non-erozivă)*, pentru cazurile care îndeplinesc definiția clinică a BRGE, dar care nu prezintă modificări ale mucoasei esofagiene la examenul endoscopic

- *BRGE cu simptome extra-esofagiene*, în sfera ORL sau respiratorie.

Două entități definite recent incuse în patologia esofagiană funcțională sunt: *esofagul hipersensibil la acid* – include simptome de BRGE refractare la IPP fără esofagita sau expunere anormală la acid, cu legătură între episoadele de pirozis și expunerea normală la acid și *pirozisul funcțional* – simptome de BRGE refractare la inhibitori de pompă de protoni (IPP), fără esofagita, fără expunere anormală la acid și fără legătură între episoadele normale de reflux acid și pirozis. Peste 90% din cazurile de pacienți cu pirozis care nu răspund la tratament cu IPP prezintă ca și cauză cele două noi entități.

Epidemiologie

BRGE este o entitate frecventă în practica clinică și cu incidență în creștere, fiind cea mai frecventă patologie gastroenterologică întâlnită în țările dezvoltate, datele de prevalență variind între 10-20%.

Etiologie și patogeneză

BRGE este cauzată direct de refluarea conținutului gastric (acid, pepsină, bilă și conținut duodenal) în esofag, atunci când mecanismele anti-reflux sunt depășite. Cauzele cele mai frecvente sunt: prezența herniei hiatale prin alunecare, creșterea presiunii intraabdominale (sarcină, obezitate, ascită, tumori abdominale, corsete prea strânse). Alte cauze: post intervenții chirurgicale (vagotomie, gastrectomie), afecțiuni sistemice ca și sclerodermia și diabetul zaharat.

BRGE este mai frecventă după 50 ani și poate fi accentuată sau indusă de factori medicamentoși (anticolinergice, aminofilina, nitriți, benzodiazepine, blocanți ai canalelor de calciu), alimentari (ciocolata, grăsimi, ceapa, citrice, suc de roșii, produse mentolate), cafeaua (prin derivați xantinici), fumat, alcool.

BRGE are patogenie multifactorială:

I. Incompetența mecanismelor de barieră antireflux.

1. *Tonusul sfincterului esofagian inferior (SEI).* În condiții normale, presiunea SEI este de 20 – 25 mmHg, acesta relaxându-se numai în momentul deglutiției. RGE apare când se prezintă una din următoarele situații:

- a) relaxarea tranzitorie a SEI (RTSEI) care nu este declanșată de deglutiție, asociată cu inhibiția contracției diafragmului crural, fiind cauza majoră a RGE
- b) răspuns adaptativ anormal al SEI la creșterea presiunii intraabdominale (presiunea intragastrică depășind pe cea a SEI);
- c) SEI hipotensiv: o presiune bazală medie a SEI mai mică de 10 mmHg.

2. *Absența sau scurtarea segmentului intra-abdominal al esofagului* – acesta funcționând în condiții fiziologice ca o valvă

3. *Lărgirea unghiului His.* Acest unghi dintre esofag și stomac este de obicei foarte ascuțit, având rolul unei supape la intrarea în stomac. La obezi el se lărgeste și își pierde rolul fiziologic.

4. *Pliurile mucoasei gastrice* la nivelul joncțiunii eso-gastrice alcătuiesc o „frână” cu rol în prevenirea RGE, iar prin atrofia gastrică este favorizată apariția BRGE

II. Clearance-ul esofagian alterat. Clearance-ul esofagian se realizează datorită activității motorii esofagiene (unde peristaltice), forței gravitaționale și deglutiției salivei (care neutralizează acidul). În clinostatism, clearance-ul esofagian este prelungit, timpul de contact al mucoasei esofagiene cu acidul refluat fiind mai mare, pirozisul și regurgitația acidă mai severe, iar bolnavii simt nevoia de a adopta poziția șezândă.

III. Întârzierea evacuării gastrice – urmare a unei tulburări a motilității gastro-duodenale (de exemplu gastro-pareza diabetică)

IV. Conținutul refluatului influențează apariția și intensitatea simptomelor;

Agresivitatea materialului refluat în esofag este în principal legată de prezența și concentrația HCl; un rol important au și sărurile biliare care au efect detergent asupra mucusului esofagian ce protejează mucoasa esofagiană de refluxul acid.

V. Scăderea capacității de apărare a mucoasei esofagiene ca urmare a scăderii secreției de mucus și bicarbonat de către celulele epiteliale, precum și a unei eliberări insuficiente de prostaglandine.

VI. Prezența buzunarului acid duce la apariția paradoxal mai frecventă a simptomelor de reflux în perioada postprandială, chiar dacă pH-ul intragastric scade în această perioadă datorită neutralizării acidului de către alimente. Buzunarul acid este situat la nivelul fornixului, sub inimă, fiind zona în care acidul gastric se acumulează și nu este neutralizat de alimente (acidul plutește peste bolul alimentar), ceea ce face ca pH-ul acestei zone să fie mai scăzut decât cel al restului stomacului.

Tabloul clinic

Se caracterizează prin simptome tipice, simptome atipice, simptome datorate complicațiilor și simptome de alarmă.

Simptomele tipice sunt **regurgitațiile acide și pirozisul**. Acestea pot fi doar ocazionale, dar în formele severe pot fi cvasipermanente. Pirozisul este senzația de arsură retrosternală ce urcă spre gât, fiind prezent la peste 75 % din pacienții cu BRGE. Este accentuat de manevre ce cresc presiunea intraabdominală (aplecarea înainte, ridicarea de greutate, culcare imediat după masă), fiind însoțit uneori și de regurgitații acide. Regurgitația reprezintă întoarcerea fără efort a conținutului gastric/esofagian în gură și este resimțită de bolnav ca un gust acru (acid) sau amar (alcalin).

Erucția, sialoreea, hipersalivația sunt alte simptome care apar cu frecvență variabilă. *Odinofagia și disfagia sunt simptome de alarmă*, sugerând prezența unei complicații, cel mai frecvent o stenoză peptică, dar se pot datora și tulburărilor motorii esofagiene prezente uneori în BRGE.

Simptomele atipice apar la aproximativ 1/3 dintre bolnavii cu BRGE și printre ele se numără:

- Simptome atipice digestive: grețuri, vărsături, digestie dificilă, sațietate precoce, dureri epigastrice, balonare
- Simptome atipice respiratorii și ORL: astm, wheezing, tuse cu caracter cronic, fibroză, abces pulmonar, arsuri bucale, gingivită, eroziuni dentare, disfonie, senzație de corp străin în gât, faringită, laringită, laringospasm, ulcer și polip laringian, disfuncție cricofaringiană, stenoză subglotică, sinuzită, rinită, otită medie
- Atipice generale: durerea retrosternală, tulburări de somn.

Se apreciază că aproximativ 80% dintre astmatici și peste jumătate dintre bolnavii cu dureri precordiale prezintă dovezi clare pentru diagnosticul BRGE.

Simptome datorate complicațiilor: durere retrosternală, disfagie, hemoragie digestive, tuse și hemoptizie (pneumopatie prin aspirație).

Simptomele de alarmă – scăderea în greutate, disfagia, odinofagia, hemoragia digestivă, vărsături/dureri persistente, anemia, masele adenopatie, disfonia. Acestea indică o complicație a BRGE sau o altă boală severă care necesită explorări endoscopice și radiologice urgente.

Explorări paraclinice

Investigațiile paraclinice nu sunt de obicei necesare pentru diagnosticul BRGE. La pacienții tineri, sub 45 de ani, cu simptomatologie tipică, tabloul clinic este suficient pentru începerea tratamentului. Însă prezența simptomelor atipice și mai ales a celor de alarmă impune efectuarea investigațiilor paraclinice.

Investigațiile utilizate pentru evaluarea refluxului gastro-esofagian sunt:

- *Examenul radiologic baritat* are valoare diagnostică redusă; poate evidenția existența unei hernii hiatale, a unei tulburări motorii esofagiene, a unei complicații a refluxului (stenoză) sau a unei staze gastrice.

- *Ph-metria esofagiană* – măsurarea pH-ului esofagian pe o durată de 24 de ore (de obicei ambulator), considerată până recent ca „standardul de aur” pentru diagnosticul BRGE. Indicațiile sunt limitate și este folosită mai ales la pacienții simptomatici, non-responsivi la tratamentul cu IPP, pentru corelarea dintre simptomele clinice și pH-ul esofagian sau dintre simptomele atipice (dureri presternale, crize astmatice) cu prezența refluxului acid. Un episod de reflux se definește prin scăderea pH-ului esofagian sub 4 (normal, pH-ul esofagian este mai mare sau egal cu 6). O nouă metodă de evaluare a pH-ului esofagian este capsula BRAVO, fixată la peretele esofagian prin endoscopie, care trimite informații despre pH la un receptor extern purtat de pacient.

- *Manometria esofagiană* nu are rol în diagnosticul de rutină al BRGE, dar poate fi folosită pentru măsurarea presiunii la nivelul SEI și pentru diagnosticul diferențial cu tulburările motorii esofagiene

- *Endoscopia digestivă superioară* (EDS) este recomandată în primul rând pacienților cu simptome de alarmă. Esofagita este prezentă la 30-50% dintre bolnavii cu BRGE examinați endoscopic. Endoscopia poate releva sau exclude eventualele leziuni esofagiene (esofagita, stenoza), posibilele leziuni gastro-duodenale asociate sau chiar cauzatoare de simptome, precum și prezența unei hernii hiatale. De asemenea, EDS permite sau evidențierea unor leziuni ce pot fi și trebui biopsiate (de exemplu un a unui epiteliu Barrett).

Cel mai frecvent întâlnite sunt leziunile de **esofagită de reflux (ER)**, eroziuni la nivelul esofagului distal (Fig.1.1), determinate de RGE. În funcție de severitatea leziunilor endoscopice, ER se clasifică conform **criteriilor Los Angeles** (Tabel 1.I):

Tabel 1.I. Clasificarea Los Angeles a esofagitei de reflux

Grad ER	Descriere
A	Una sau mai multe zone de pierdere de substanță (eroziuni) mai mici de 5 mm, limitate la pliurile mucoasei.
B	Cel puțin o pierdere de substanță (eroziune) mai lungă de 5 mm, limitată la pliurile mucoasei, fără continuitate între vârfurile pliurilor adiacente.
C	Cel puțin o pierdere de substanță (eroziune) extinsă între pliuri de mucoasă adiacente, dar necircumferențială ($\leq 75\%$ din circumferință).
D	Pierdere de substanță (eroziune) ce interesează mai mult din 75% din circumferința esofagului.

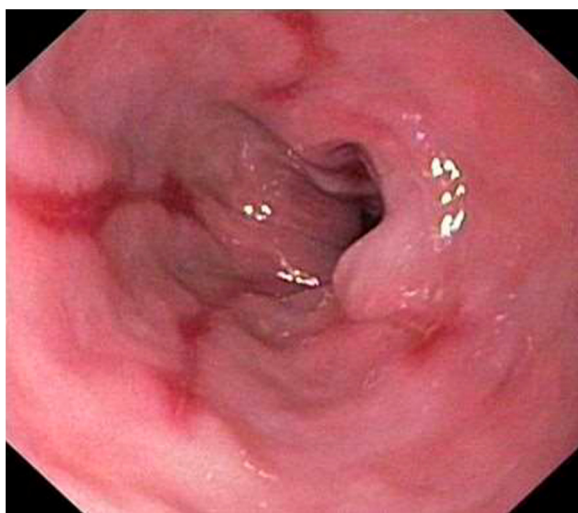


Figura 1.1. Esofagită de reflux grad B, evaluare prin Endoscopie Digestivă Superioară.

Hernia hiatală este condiția în care porțiunea superioară a stomacului trece din cavitatea abdominală în cavitatea toracică datorită lărgirii hiatusului diafragmatic, orificiul natural prin care esofagul trece în abdomen. Hernia hiatală poate fi prin alunecare, în care joncțiunea eso-gastrică și o parte a stomacului alunecă în cavitatea toracic, prin rostogolire, în care fornixul gastric protrude în cavitatea toracică în paralel cu esofagul sau mixta, o combinație a celor două, cu risc mai mare de complicații (Fig. 1.2). Conform clasificării endoscopice, sfincterul esofagian inferior se prezintă în următorul fel: Grad I: situație normală; pliul mucoasei este strâns în jurul tubului endoscopic. Gradul II: pliul mucoasei este mai puțin proeminent, prezentând un spațiu mic între endoscop și mucoasă. Gradul III: există un spațiu evident între mucoasa slăbită și endoscop, prezentând o hernie hiatală mică și un hiatus lărgit. Gradul IV: migrarea joncțiunii eso-gastrice în mediastin, cu o hernie hiatală substanțială prin hiatus lărgit.

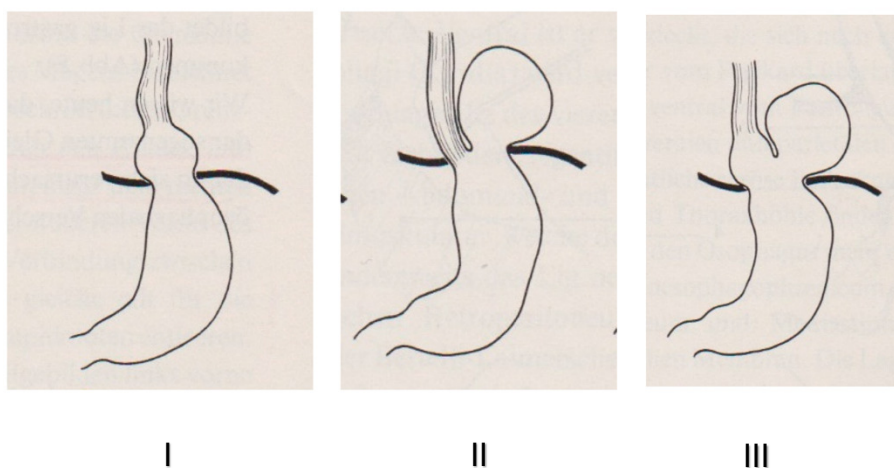


Figura 1.2. Clasificarea herniei hiatale. I – prin alunecare. II- prin rostogolire sau paraesofagină și III- mixtă. Sursă: <https://doi.org/10.3390/life14091145>. Open Acces

Diagnostic pozitiv

La pacienții sub 45 de ani care prezintă pirozis frecvent (mai mult de două ori pe săptămână) fără simptome atipice sau alarmante, diagnosticul pozitiv al BRGE este ușor stabilit pe baza simptomelor clinice, fără a efectua explorări suplimentare. Evaluarea inițială trebuie să includă prezența, severitatea și frecvența pirozisului, regurgitațiilor, precum și a altor simptome tipice sau atipice, și, foarte important, a semnelor de alarmă care impun investigații suplimentare. Trebuie căutați și eventualii factorii precipitanți: dieta, activitatea fizică, modificările de poziții, diverse patologii; dar și a factorii care duc la ameliorarea simptomatologiei: antiacide, alimente alcaline.

Diagnosticul pozitiv este susținut de efectuarea investigațiilor paraclinice susmenționate: endoscopie digestivă superioară și ph-metrie, în cazuri selectate.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial cuprinde numeroase afecțiuni digestive și extradigestive: acalazia cardiei, cancerul esofagian (se exclude endoscopic și radiologic), spasmul difuz esofagian (aspect tipic radiologic și manometric), boala peptică ulceroasă, pirozisul funcțional, angina pectorală (se diferențiază prin caracterele durerii, modificările electrocardiografice și cele evidențiate prin coronografie).

A. Cu boli digestive:

- *esofagită de alte etiologii* - diagnosticul se stabilește clinic și endoscopic. De exemplu în esofagita post-caustică debutul este brusc după ingestia unei substanțe corozive, aspectul endoscopic fiind de eroziuni ulcerații extinse (endoscopia se poate face numai în maximum 24 de ore de la ingestie, altfel existând riscul de perforație),

- *diverticulul esofagian* – disfagia este simptomul dominant, diagnosticul se face endoscopic

- *ulcerul esofagian* – disfagia, odinofagia precum și anemia pot fi prezente, diagnosticul se face endoscopic

- *cancerul esofagian* - disfagia este simptomul dominant, urmată de scădere ponderală, diagnosticul se face endoscopic și sau radiologic

- *achalazia* - simptomul clinic dominant este disfagia paradoxală (inițial pentru lichide), aspectul radiologic fiind tipic. Ca metode adiționale de diagnostic manometria esofagiană, endoscopie digestivă superioară

- *spasmul difuz esofagian* - disfagia, odinofagia sunt simptomele clinice dominante, diagnosticat prin manometrie esofagiană și examen radiologic

- *pirozis funcțional, hipersensibilitate la acid* – tablou clinic asemănător cu BRGE, dar neameliorat de IPP, diagnosticul pozitiv se face prin pH-metrie esofagiană.

- *boala ulceroasă gastrică sau duodenală* - are ca simptom tipic durerea epigastrică; prezența pirozisului indicând concomitența unui reflux acid; Diagnosticul pozitiv se face endoscopic

B. Cu boli extra-digestive:

- *durerea retrosternală sau toracică* vor fi diferențiate de o durere cardiacă (EKG-ul sau proba de efort sunt necesare; în caz de dubiu coronarografia este utilă);
- *criza de astm bronșic* poate fi declanșată uneori de refluxul acid, de aceea corelarea crizelor astmatice cu pH-metria poate fi utilă pentru terapie;

Evoluție. Complicații. Prognostic

Evoluția BRGE este în general bună, dar simptomele recidivează adesea și cei mai mulți bolnavi necesită tratament de întreținere pentru o perioadă de timp.

Complicațiile ce apar în boala de reflux sunt:

- *Esofagita de reflux* (peptică), în diverse grade, mergând până la ulcerul esofagian
- *Stenoza esofagiană* - simptomul dominant este disfagia progresivă, iar diagnosticul este stabilit radiologic și endoscopic. Apare de obicei la pacienții cu istoric de lungă durată de BRGE.
- *Epiteliul Barrett* este o metaplazie epitelială cilindrică a mucoasei malpighiene normale, ca o consecință a vindecării bolii de reflux după expunerea la acid și reprezintă o condiție premalignă pentru cancerul esofagian. Endoscopic, mucoasa Barrett metaplazică apare roșie, spre deosebire de mucoasa roz – esofagiană.
- *Adenocarcinomul esofagian*
- *Hemoragia digestivă superioară* – apare de obicei ca și complicație a ER severe, poate fi exteriorizată prin hematemeză sau/și melenă, uneori fiind prezentă doar anemia feriprivă

Prognosticul rămâne în ansamblu bun, mortalitatea BRGE raportată direct fiind foarte scăzută.

Tratamentul bolii de reflux

1. Tratament igieno-dietetic

Majoritatea cazurilor răspund bine la modificarea stilului de viață. Însă aceste modificări sunt uneori greu de menținut pe termen lung, de unde și eșecul tratamentului igieno-dietetic

- *Regimul alimentar*. Se recomandă prânzuri mici și repetate, cu excluderea alimentelor care declanșează simptomatologia: alcool, grăsimi, cafea, ciocolată, citrice, mentă, băuturi carbogazoase, suc de roșii, condimente; scădere în greutate în caz de supraponderabilitate
- *Interzicerea fumatului* (nicotina produce scăderea tonusului SEI).
- *Recomandări posturale* - în timpul somnului sau odihnei, capul pacientului trebuie să fie ridicat la 15° sau cu 15-20 cm peste linia orizontală. Evitarea decubitului la mai puțin de 2 ore postprandial.
- *Evitarea medicamentelor care scad presiunea SEI*: nitriții, anticolinergicele, eufilina, progesteronul, antagoniștii alfa-adrenergici, agoniștii beta-adrenergici, blocații canalelor de calciu etc.

2. Tratament medicamentos

- *Medicația antiacidă* are rolul de a neutraliza acidul clorhidric (HCl), de a inactiva pepsina și au efect chelator pe sărurile biliare. Ameliorează rapid simptomele BRGE și se folosesc în formele ușoare de boală. Efectul antiacidelor este de scurtă durată (aproximativ 30 min) și dispare din momentul evacuării lor din stomac; de aceea, se administrează de 4-6 ori pe zi, la 1-2 ore postprandial. Medicația cu efect neutralizant direct include preparate ce conțin săruri de magneziu și aluminiu (Maalox, Novalox, Rennie, Dicarbocalm). Trebuie reținut că cele pe bază de aluminiu pot produce constipație, iar cele care conțin magneziu pot produce diaree.

- *Preparatele pe bază de alginat* (Gaviscon) sunt din ce în ce mai frecvent utilizate, nefiind necesară prescripție medicală (OTC). Alginatul formează un gel sau „plută de spumă” la nivelul buzunarului acid, împiedicând astfel refluxul. Administrarea se face de 3 ori pe zi.

- *Medicația antisecretoare* – cu rolul de a scădea secreția acidă la nivel gastric.

- *Inhibitorii (blocații) pompei de protoni (IPP)*. Sunt cea mai potentă clasă de antisecretoare. Din această clasă fac parte omeprazol - primul reprezentant al clasei, doza recomandată în ER fiind 20-40 mg/zi), pantoprazol (20-40 mg/zi), lansoprazol (30 mg/zi), rabeprazol (10-20 mg/zi), esomeprazol (20-40 mg/zi). În caz de esofagită de reflux, durata tratamentului este de 4 – 8 săptămâni (în funcție de severitatea endoscopică a esofagitei. În BRGE fără esofagită (sau fără endoscopie digestivă superioară), în caz reflux acid intermitent, IPP pot fi administrate la nevoie, inclusiv ca și probă terapeutică.

- *Blocații receptorilor histaminici H2*. Efectul lor antisecretor se realizează prin blocarea competitivă a receptorilor H2 care antrenează scăderea concentrației de AMP ciclic intracelular și reducerea secreției gastrice acide. Exemple: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina și roxatidina. Rata vindecării după administrarea de blocați ai receptorilor histaminici H2 se corelează cu severitatea esofagitei, variind între 70-80% pentru gradele A și B și doar 50% pentru gradele C și D. Insuccesul în formele severe de BRGE este legat de inabilitatea acestor preparate de a menține pentru o lungă perioadă de timp un pH peste 4 al conținutului gastric refluat în esofag.

- *Prokineticele* – au rolul de a favoriza evacuarea gastrică și de a crește tonusul SEI.

- clasicul Metoclopramid, administrat câte 1 cp (10 mg) cu 30 de minute înainte de masă. Efectul este de creștere a tonusului SEI; de asemenea, crește clearance-ul esofagian și viteza de golire gastrică. Atenție însă la efectele secundare de tip extrapiramidal

- Domperidonul (Motilium) are efect pe SEI și pe chinetica gastrică. Nu dă fenomene extrapiramidale. Acest prokinetic se preferă Metoclopramidului, având efecte adverse reduse. Administrarea tot 10 mg cu 30 minute înainte de masă.

Strategia terapeutică medicamentoasă:

1. La bolnavii cu simptome rare (1-2 ori/săptămână) se recomandă modificarea stilului de viață și administrarea de antiacide și/sau prokinetice.

2. Bolnavii cu simptomatologie de reflux medie, fără examen endoscopic sau cu esofagită grad A sau B, beneficiază (pe lângă modificarea stilului de viață, antiacide și/sau prokinetice) fie de blocați histaminici H2, fie de IPP în doză standard.

3. La bolnavii cu simptomatologie de reflux severă și esofagită grad C sau D se recomandă de la început tratamentul cu IPP în doză standard, iar dacă răspunsul este nefavorabil se dublează doza pentru o perioadă de 8 săptămâni.

Se preferă strategia de tip „descrescător” (step-down) în care se folosesc de la început IPP în doză standard, timp de 6-8 săptămâni, în scopul obținerii rapide a controlului simptomatologiei clinice și vindecării esofagitei, cu reducerea ulterioară a dozelor, tratament intermitent, la nevoie, sau trecerea la alte medicamente (blocați histaminici H2) dacă răspunsul terapeutic este favorabil;

3. *Tratamentul endoscopic* este rezervat complicațiilor BRGE, cel mai adesea fiind vorba de:

- Stenoze esofagiene tratate endoscopic prin dilatare cu sonde Savary sau cu balonașe de presiune

- Hemoragia digestivă superioară. Beneficiază de hemostază endoscopică prin injectare de adrenalină, fotocoagulare cu Argon Beamer sau aplicare de hemoclipuri.

- Esofagul Barrett. Plajele de metaplazie intestinală cu diverse grade de displazie pot fi distruse prin ablație prin radiofrecvență (RFA), fototerapia dinamică sau prin mucosectomie endoscopică.

- Fundoplicatura endoscopică. Este o metodă nouă, mai puțin invazivă, prin care se modifică unghiul lui Hiss, făcându-l mai ascuțit, prin plicaturarea endoscopică a feței gastrice a SEI.

4. *Tratament chirurgical*

Obiectivul tratamentului chirurgical este reconstruirea barierei antireflux. Se realizează prin fundo-plicatura Nissen (realizarea unui manșon gastric în jurul esofagului distal), care, la ora actuală, se poate realiza și laparoscopic.

ESOFAGUL BARRETT

Etiopatogenie

Esofagul Barrett este considerat o leziune premalignă cu risc a dezvoltare a adenocarcinomului esofagian. În BRGE, expunerea prelungită la refluxul gastric determină eroziuni ale mucoasei esofagiene care stimulează formarea infiltratelor inflamatorii celulare și, în final, evoluția spre necroză epitelială. Această afectare cronică determină înlocuirea epiteliului esofagian normal cu celule columnare metaplastice, mai rezistente la agresiunea acidă.

Morfopatologie

Din punct de vedere histopatologic se descriu trei tipuri de epitelii care pot apărea în esofagul Barrett: de tip intestinal specializat, de tip joncțional și de tip gastric fundic, riscul maxim de malignizare fiind pentru primul tip.

La bolnavii cu simptomatologie de reflux gastroesofagian, prevalența EB variază între 4,5-19%. Riscul de dezvoltare a cancerului este destul de redus, de circa 0,3% pe an.

Tablou clinic

Nu există simptome specifice esofagului Barrett. Aproximativ 1/3 dintre bolnavi sunt asimptomatici, iar în restul cazurilor simptomatologia este asemănătoare BRGE (pirozis, regurgitații acide) și complicațiilor sale. Nu există modificări specifice la examenul obiectiv.

Diagnostic

Diagnosticul se realizează prin endoscopie digestivă superioară (aspectul endoscopic fiind sugestiv dar nu suficient pentru diagnostic) și prelevare obligatorie de biopsii. Diagnosticul de esofag Barrett este stabilit dacă în esofagul distal este identificat epitelii columnar și dacă se identifică metaplazie intestinală specializată cu celule caliciforme la examenul histopatologic. După reperarea joncțiunii eso-gastrice, esofagul Barrett se recunoaște după contrastul dintre mucoasa gri-rozată esofagiană și cea roșie intens de tip columnar (Fig.1.3), ultima depășind în înălțime joncțiunea eso-gastrică pe o lungime de 1-3 cm (esofag Barrett – segmentul scurt) sau peste 3 cm (esofag Barrett segmentul lung). Protocolul de biopsiere include prelevarea unei biopsii din fiecare cadran (4 biopsii), la fiecare 2 cm de esofag Barrett, iar în cazul pacienților cu displazie detectată anterior, se pot recolta 4 biopsii la fiecare 1 cm de esofag Barrett. În plus, se recomandă biopsierea oricărei zone suspecte macroscopic. Pentru o mai bună recunoaștere a zonelor de displazie, se poate folosi modulul endoscopic NBI- Narrow Band Imaging, ce utilizează un filtru special de lumină, pentru a permite o vizualizare superioară a mucoasei digestive, cu accent mai ales pe aspectul vascular.

Din anul 2004 se aplică o nouă clasificare a epiteliului Barrett - clasificarea Praga. În această clasificare există doi parametri: Barrett-ul circumferențial (distanța de la SEI până unde modificările endoscopice sunt circumferențiale) și Barrett-ul maxim (extensia maximă a modificărilor endoscopice), ambele exprimate în centimetri.

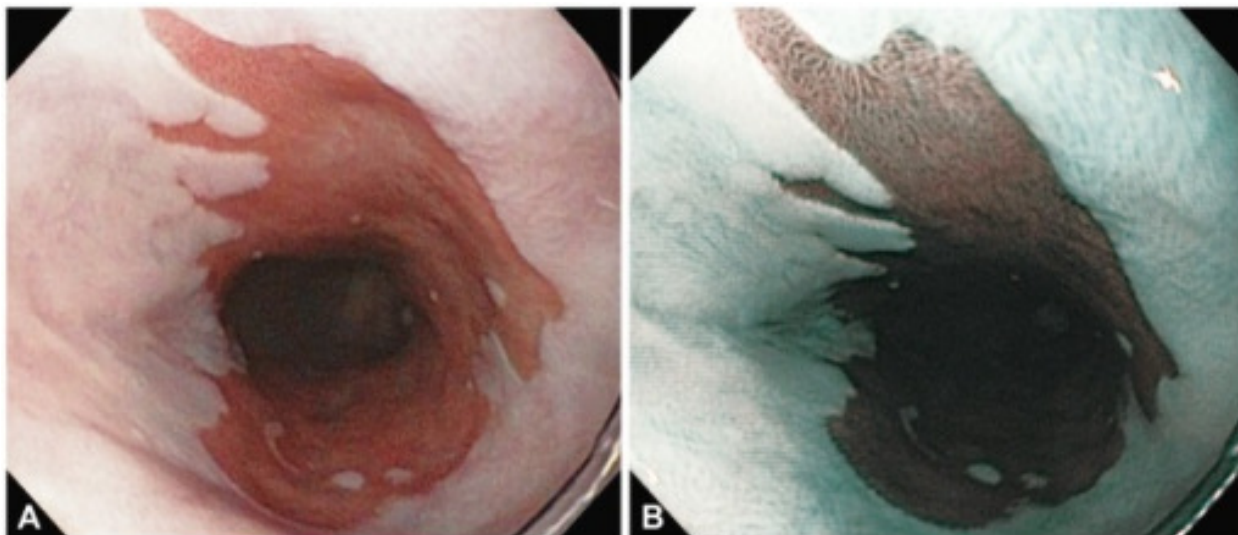


Figura 1.3. (A) Imagine endoscopică a esofagului Barrett. (B) Imaginea corespunzătoare a esofagului Barrett cu vizualizare NBI- narrow band imaging- care arată arhitectura viloasă obișnuită. Sursă: <https://openi.nlm.nih.gov/>. Open Acces

Conduita terapeutică și de supraveghere în vederea prevenției și/sau depistării precoce a malignizării esofagului Barrett se face în funcție de aspectul histologic:

- La pacienții cu metaplazie de tip intestinal, fără displazie – tratament medical (administrare de IPP pentru ameliorarea simptomatologiei) cu supraveghere endoscopică și biopsie la 2 ani;
- La pacienții cu displazie de orice grad – se intervine cu tratament endoscopic (mucosectomie endoscopică sau distrucție prin radioablație) sau tratament chirurgical și supraveghere anuală cu biopsii.

De reținut

- Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o afecțiune datorată refluxului conținutului gastric în esofag și include totalitatea manifestărilor clinice determinate de acesta, cu sau fără apariția leziunilor endoscopice esofagiene.
- Este o afecțiune frecventă, pirozisul este simptomul caracteristic însoțit uneori de regurgitație, factorul declanșator fiind frecvent cel alimentar sau medicamentos.
- Leziunile endoscopice cele mai frecvente sunt cele de esofagită de reflux de grade diferite.
- Tratamentul include măsuri igienico-dietetice (evitarea alimentelor ce determină accentuarea refluxului, evitarea meselor înainte de culcare, etc)
- Tratamentul medicamentos include preparate pe bază de alginat, antisecretoare și prokinetice.
- Esofagul Barrett e o complicație a bolii de reflux fiind considerat o leziune premalignă, cu risc de transformare în adenocarcinom. Prezența lui este suspicionată endoscopic și confirmată biptic (metaplazie intestinală specializată cu celule caliciforme la nivelul mucoasei esofagiene).
- Conduita terapeutică și de supraveghere în vederea prevenției și/sau depistării precoce a malignizării esofagului Barrett se face în funcție de aspectul histologic.

2. TULBURĂRI MOTORII ESOFAGIENE

ACALAZIA

Definiție

Este o afecțiune în care relaxarea insuficientă sau absentă a sfincterului esofagian inferior (SEI) în timpul deglutiției, precum și lipsa peristalticii esofagiene normale creează un obstacol funcțional în calea alimentelor spre stomac, fapt care duce la dilatarea progresivă a esofagului și apariția simptomelor.

Epidemiologie

Incidența acalaziei este de aproximativ 1:100.000 de indivizi, afectând în egală măsură femeile și bărbații, cu o creștere a incidenței cu vârsta, fiind o afecțiune mai rară la copii.

Etiopatogenie

Etiopatogenia este insuficient cunoscută, fiind incriminați factori genetici (predispoziție) și factori de mediu (virusuri neurotrope). Este recunoscut rolul emoției și stresului în declanșarea simptomatologiei. Studii autoptice au evidențiat o afectare a plexului mienteric Auerbach, responsabil de controlul nervos al motilității esofagiene, precum și a musculaturii esofagiene.

Ipoteza implicării unui virus ce secretă o neurotoxină care afectează vagul este susținută de existența acalaziei secundare în boala Chagas (infestare cu *Tripanosoma Cruzi*), în care parazitul produce leziuni neurotoxice ce determină apariția megaesofagului.

De asemenea, s-a observat și o asociere mai frecventă cu boli autoimune (psoriazis, sindromul Sjogren) și alergice la pacienții cu acalazie.

Se pare că există și factori de risc genetici pentru acalazia primară, cum ar fi de exemplu inserția a 8 baze la capătul citoplasmatic al HLA-DQβ1 sau variații genetice în zona limfotoxina α / factor de necroză tumorală α (TNFα), regiuni ce mediază răspunsul imun și funcția neuronală.

Tablou clinic

Tabloul clinic este dominat de disfagie (87%), dureri toracice atipice (80%), regurgitații (83%), pirozisul (59%) și scăderea ponderală (58%). Inițial simptomele sunt intermitente, ulterior devenind din ce în ce mai frecvente. Frecvent disfagia este paradoxală, cu dificultăți la deglutiția alimentelor lichide, dar cu bună toleranță a alimentelor solide. În stadiile incipiente pacienții acuză regurgitații, pirozis și dureri toracice retrosternale, fiind adesea etichetați ca având reflux gastroesofagian și, în consecință, sunt tratați cu antisecretoarii gastrice, iar diagnosticul este întârziat.

Sughitul poate apărea tardiv, datorită iritării nervilor frenici de către dilatarea a importantă a esofagului. Regurgitarea de alimente și salivă este destul de frecventă, apărând la mai multe

ore postalimentar, dar, cu timpul, prin dilatarea esofagului, diminuează. Regurgitația nocturnă poate declanșa tuse și dispnee. În fazele avansate, pacientul ia o poziție tipică (poziția Valsalva), prin care își crește presiunea intratoracică și ușurează trecerea bolului alimentar în stomac. O complicație tardivă fiind pneumonia de aspirație

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este suspectat clinic prin disfagie paradoxală progresivă și va fi confirmat prin endoscopie, radiologie și manometrie.

Endoscopia va arăta un esofag mult dilatat, cu resturi alimentare și salivă abundentă, în general fără leziuni endoscopice, sau leziuni inflamatorii de decubit ale mucoasei (din cauza stagnării alimentelor la nivelul esofagului), încadrabile ca esofagită de "retenție". În stadiile incipiente modificările endoscopice sunt minime – cardia este punctiformă și poate fi depășită relativ ușor cu endoscopul prin aplicarea unei ușoare presiuni (spre deosebire de stenozele organice). Rolul cel mai important al endoscopiei este de excludere a cancerului esofagian, al cărui tablou clinic include disfagia.

Examenul baritat esofagian este util și valoros, evidențiind un esofag mult dilatat, care în porțiunea inferioară se îngustează simetric, cu aspect de „cioc de pasăre” sau de "ridiche" al esofagului distal, determinat de stenoza axială, simetrică, regulată și scurtă a SEI care nu se relaxează în cursul deglutițiilor (Fig. 2.1). Urmărirea deglutiției relevă absența undelor peristaltice esofagiene, cât și lipsa de relaxare a sfincterului esofagian inferior, care se deschide doar sub greutatea coloanei de bariu.

Manometria esofagiană va confirma diagnosticul de acalazie și este utilă mai ales pentru cazurile mai puțin avansate sau atipice. Se vor constata absența undelor peristaltice în esofagul inferior, absența relaxării SEI la deglutiție și hipertonia SEI în repaus.

Manometria convențională descrie două forme de acalazie a cardiei, a căror trăsătură comună era relaxarea incompletă a SEI: acalazia clasică (în care amplitudinea undelor esofagiene este < 40 mmHg) și acalazia viguroasă (în care amplitudinea undelor esofagiene depășește 40 mmHg).

Manometria esofagiană de înaltă rezoluție cu topografie de presiune (MEIR-TP) a evidențiat trei subtipuri de acalazie, diagnosticul fiind sugerat în primul rând de absența relaxării SEI în cursul deglutițiilor.

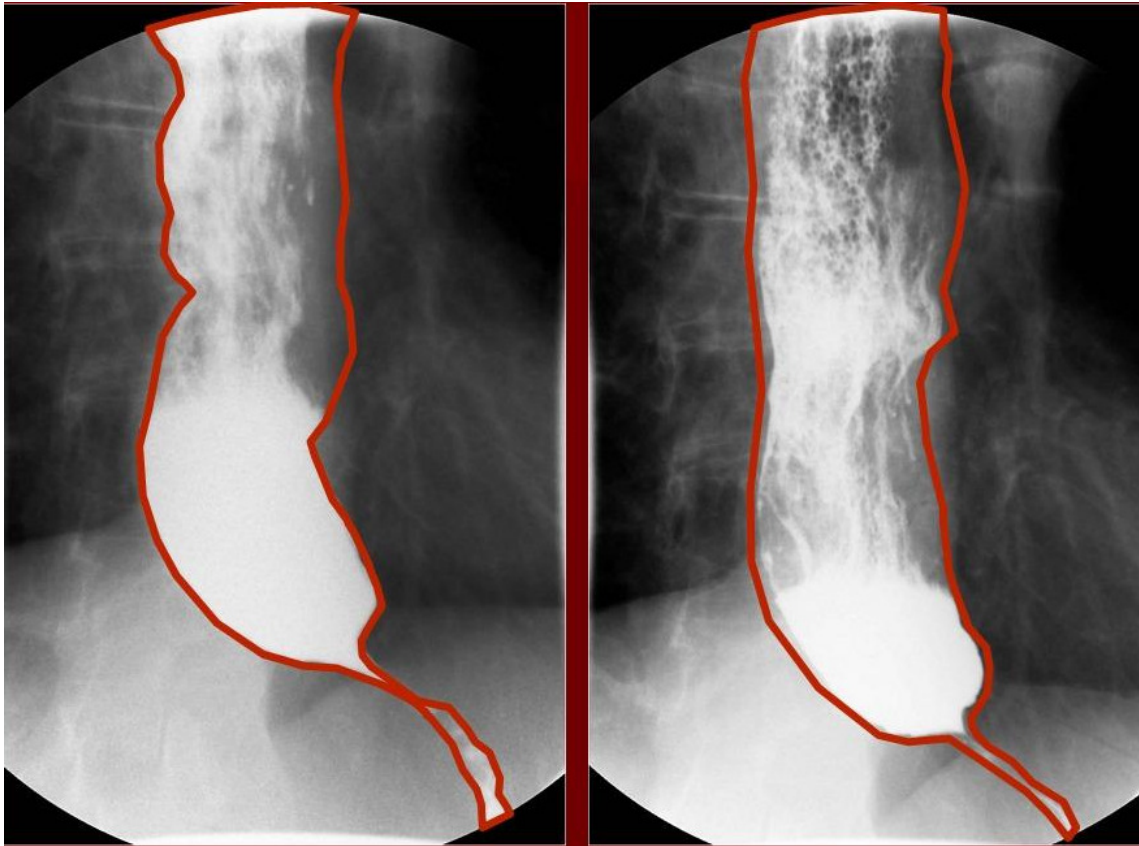


Figura 2.1. Esofag tortuos și marcat dilatat, care se îngustează la joncțiunea eso-gastrică, cu aspect de “cioc”. Se observă o acumulare anormală de contrast în esofagul distal și resturi alimentare și secrețiile reziduale.

Sursa: MedPix. (n.d.). <https://medpix.nlm.nih.gov/>. Open Acces

Diagnosticul diferențial

Se face cu alte cauze de disfagie: neoplasmul esofagian, stenoza esofagiană organică postcaustică, spasmul esofagian difuz și varianta sa esofagul hiperperistaltic (în “clește de spart nuci” – nut-cracker esophagus). Endoscopia digestivă superioară cu biopsie pune diagnosticul de neoplasm esofagian, respectiv stenoză organică, iar manometria esofagiană face diferențierea față de spasmul difuz esofagian și esofagul hiperperistaltic.

Complicații. Prognostic

Acalazia poate determina disfagie cu repercusiuni asupra stării de nutriție ducând la scădere în greutate cu denutriție, deficite vitaminice și minerale, anemie feriprivă. Datorită stazei alimentelor în esofag există riscul unei pneumonii de aspirație. Acalazia este un factor de risc pentru carcinomul esofagian cu celule scuamoase.

Prognosticul este bun. Pacienții pot tolera mult timp simptomele determinate de acalazie. Aplicarea tratamentului endoscopic sau chirurgical ameliorează mult calitatea vieții.

Tratament

Există trei alternative terapeutice:

1. Tratament medicamentos – se administrează preparate care scad tonusul SEI, cum sunt: nitrații și nitriții, blocații de calciu (nifedipina, diltiazemul și verapamilul). Se administrează unul sau două astfel de preparate, care în fazele inițiale pot duce la o ameliorare a simptomatologiei. Efectele însă sunt slabe și de scurtă durată. Terapia medicamentoasă nu se mai indică decât la pacienții care refuză sau prezintă contraindicații la terapia endoscopică sau chirurgicală.

2. Tratament Endoscopic

- *Injectarea de toxina botulinică* la nivelul SEI. Aceasta realizează o paralizie temporară a muscularii sfincteriene. Răspunsul clinic apare la 80% dintre pacienți. Deoarece efectul durează doar câteva luni, sunt necesare ședințe repetitive. Este de preferat ca această metodă, precum și cea farmaceutică, să fie temporare înaintea unei metode cu efecte durabile. Poate fi folosită ca o metodă intermediară înaintea intervenției chirurgicale la pacienții care au scăzut mult în greutate, cu scopul de a îmbunătăți statusul nutrițional și a reduce riscurile post-chirurgicale.

- *Dilatare endoscopică* cu balon pneumatic, scopul metodei este de a întinde și a rupe fibrele musculare cardiale pentru a scădea tonusul în SEI. Aproximativ 50% din pacienți necesită încă una sau două ședințe de dilatare în primii 5 ani. Eficiența variază între 70% și 90%. Posibilele complicații sunt dilacerarea mucoasei, hemoragie digestivă, perforație esofagiană.

- *Miotomia endoscopică perorală* (POEM). Această tehnică se bazează pe secționarea fibrelor musculare circulare esofagiene de la nivelul esofagului inferior, cardiac și 2-3 cm subcardial, utilizând dispozitive speciale de tăiere (Hook knife, IT knife, triangle knife), defectul de mucoasă produs fiind acoperit ulterior cu clipuri metalice. Este o metodă nouă și eficientă de paliere a disfagiei, cu rată de succes de 90%. Posibilele complicații sunt lezarea mucoasei esofagiene având drept consecință perforația esofagiană sau gastrică, pneumotorax și/sau pneumoperitoneu, hemoragie digestivă, reflux gastro-esofagian cu sau fără simptome.

3. Tratamentul chirurgical - folosit atunci când alte tehnici nu au avut efect. Se realizează cardiomiectomia Heller a SEI (secțiunea longitudinală a fibrelor circulare ale SEI). Chirurgia poate predispute apoi la reflux gastroesofagian.

SPASMUL DIFUZ ESOFAGIAN și ESOFAGUL HIPERPERISTALTIC (“NUT-CRACKER ESOPHAGUS”)

Se manifestă clinic prin *disfagie și durere retrosternală*. Diagnosticul se pune prin examen radiologic baritat, care evidențiază un esofag în ”tirbușon”, iar manometria esofagiană evidențiază contracții esofagiene intense în timpul deglutiției, cu absența peristalticii normale. În esofagul hiperperistaltic amplitudinea undelor peristaltice este intensă, peste 200 mmHg, simptomele dominante fiind durerea toracică și odinofagia, și mai puțin disfagia.

Tratamentul este dificil, cu rezultate nesatisfăcătoare și constă din administrarea de nitrați, nitriți, antispastice, blocați ai canalelor de calciu, agoniști ai receptorilor γ -amino-butarici (GABA) de tipul baclofen. Terapia sedativă poate fi utilă. În absența răspunsului la tratament, se poate utiliza dilatarea esofagiană cu balonaș sau miotomia longitudinală esofagiană.

De reținut

- Acalazia este o afecțiune caracterizată prin relaxarea insuficientă sau absentă a SEI în timpul deglutiției, precum și prin lipsa peristalticii esofagiene normale, creând un obstacol funcțional în calea alimentelor spre stomac.

- Simptomul caracteristic în acalazie este disfagia inițial paradoxală pentru lichide, care progresează spre disfagie și pentru solide, în stadiile avansate alimentația fiind imposibilă. Mai sunt prezente vărsături cu alimente nedigerate la mai multe ore postprandial

- Diagnosticul acalaziei se pune endoscopic și radiologic.

- Tratamentul se face medicamentos, cu nitrați și nitriți, blocați de calciu, iar în cazurile non-responsive cu dilatare endoscopică cu balonaș sau injectare de toxină botulinică la nivelul SEI.

- În spasmul difuz esofagian tabloul clinic este dominat de disfagie și durere retrosternală.

- Diagnosticul se pune radiologic și prin manometrie esofagiană.

- Tratamentul este dificil cu nitrați și nitriți, blocați de calciu.

3. NEOPLASMUL ESOFAGIAN

Definiție

Neoplasmul esofagian este o tumora malignă ce apare la nivelul esofagului. Din punct de vedere histologic, se întâlnesc două forme majore: *carcinomul scuamos* și *adenocarcinomul*. Cancerul esofagian este recunoscut pentru prognosticul său nefavorabil, diagnosticat de obicei tardiv, fiind una dintre cele mai letale forme de cancer digestiv.

Epidemiologie

Cancerul esofagian este al 6-lea cel mai frecvent cancer la nivel mondial. Incidența sa variază geografic, cu predominanța carcinomului scuamos în Asia, în timp ce adenocarcinomul este mai frecvent în America de Nord și Europa de Vest. Aproximativ 450.000 de cazuri noi sunt diagnosticate anual la nivel global, iar mortalitatea este aproape similară, cu 400.000 de decese pe an. Vârsta medie de debut este de 60-70 de ani, mai frecvent fiind afectați bărbații.

Fiziopatologie

Patogeneza cancerului esofagian implică expunerea la factori de risc cum ar fi fumatul, consumul de alcool și expunerea prelungită la factorii iritanți (de exemplu, băuturile fierbinți, alcool tare). În cazul adenocarcinomului, boala de reflux gastroesofagian (BRGE) și esofagul Barrett reprezintă factori de risc importanți, prezența simptomelor legate de BRGE crescând riscul de adenocarcinom esofagian de circa 8 ori. În carcinomul scuamos, mecanismele inflamatorii cronice joacă un rol semnificativ, factorii de risc fiind fumatul, obezitatea, consumul redus de fructe și legume.

Morfopatologie

Carcinomul scuamos afectează cel mai adesea treimea mijlocie și superioară a esofagului, în timp ce adenocarcinomul este localizat în special în zona joncțiunii eso-gastrice. Adenocarcinomul reprezintă aproximativ 70% din cancerele esofagiene nou diagnosticate. Microscopic, carcinomul scuamos poate fi keratinizant sau nekeratinizant, iar adenocarcinomul este asociat frecvent cu metaplazia esofagiană din esofagul Barrett.

Tablou clinic

Disfagia progresivă este cel mai frecvent simptom al cancerului esofagian, fiind prezentă la 90% din cazuri. Alte simptome includ scăderea ponderală (care poate duce la cașexie), anorexia, odinofagia și durerea retrosternală. Simptomele apar de obicei în faze avansate ale bolii.

Obstrucția esofagiană poate duce la imposibilitatea înghițirii salivei, cu tuse nocturnă, pneumonie de aspirație. În fazele avansate este prezent și tabloul clinic al impregnării neoplazice, cu paloare teroasă, cașexie, apatie, adinamie.

Tablou biologic

Pacienții pot prezenta anemie și modificări ale statusului nutrițional, datorită disfagiei severe și malnutriției.

Paraclinic

Endoscopia digestivă superioară este principala metodă de diagnostic, oferind posibilitatea prelevării de *biopsii*, care confirmă diagnosticul. Aspectul endoscopic este de formațiune tumorală stenoizantă, care poate fi complet obstructivă, fiind imposibilă trecerea cu endoscopul (Fig. 3.1).

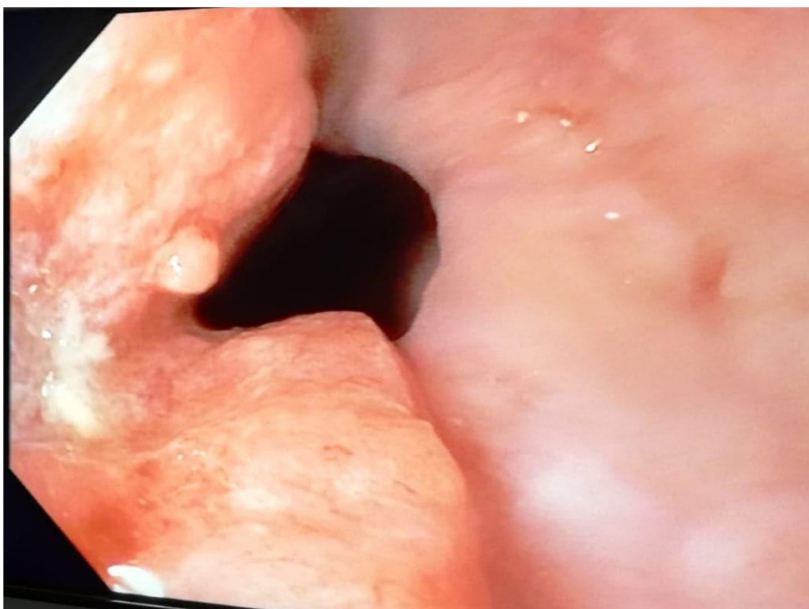


Fig. 3.1. Neoplasm esofagian – imagine endoscopică

Examenul radiologic cu bariu sau cu contrast oral radioopac evidențiază o zonă de stenoză esofagiană neregulată, cu spiculi marginali. Este important de efectuat în cancerele neoperabile, pentru evaluarea lungimii zonei de stenoză în vederea alegerii protezei esofagiene care trebuie montată în scop paliativ.

Ecoendoscopia (EUS) este extrem de importantă mai ales în cancerele incipiente, pentru stadializare și aprecierea extensiei transparietale a tumorii esofagiene, precum și în cancerele mai avansate pentru evaluarea invaziei structurilor adiacente

CT-ul, RMN-ul și PET-CT sunt utilizate pentru stadializare și evaluarea extensiei tumorale.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe tabloul clinic (disfagia progresivă fiind simptomul dominant), endoscopia cu biopsie și examenul histopatologic certificând diagnosticul. Una din metodele imagistice secționale sunt obligatorii pentru stadializarea bolii și pentru stabilirea strategiei terapeutice. Tumorile esofagiene sunt clasificate conform sistemului TNM, pentru a evalua gradul de invazie și prezența metastazelor.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial include alte tumori esofagiene (benigne și maligne) precum leiomiomul și limfomul, dar și patologii care imită simptomele cancerului esofagian, cum ar fi acalazia, spasmul difuz esofagian. Endoscopia cu biopsie sunt esențiale pentru diagnosticul diferențial.

Complicații

Complicațiile frecvente includ pneumonia de aspirație, fistulele eso-traheale și denutriția severă. Tumorile avansate pot invada structuri adiacente, generând fistule și hemoragii și pot metastaza la distanță, ficatul fiind frecvent afectat.

Evoluție și prognostic

Cancerul esofagian are un *prognostic rezervat*, care depinde și de momentul diagnosticului, cu timp mediu de supraviețuire un an.

Tratament

1. Radioterapia și chimioterapia sunt utilizate în scop paliativ sau ca parte a tratamentului multimodal.

Chimioterapia standard cel mai frecvent utilizată este cu Cisplatin și Fluorouracil. Recent intrată în schemele terapeutice pentru neoplasmul local avansat sau metastatic cu biomarkeri pozitivi (PD-1 și HER2) este medicația de tip check-point inhibitors și cu anticorpi monoclonali. Cei mai frecvent utilizați din aceste grupe sunt Nivolumab și Pembrolizumab.

Ca *radioterapie* se utilizează iradierea toracică externă sau brahiterapia, concomitent cu chimioterapia sistemică. În principiu doza nu trebuie să depășească 50 Gray concomitent cu chimioterapie sistemică (uzual 5 Fluorouracil + Cisplatin). Carcinomul scuamos răspunde mai bine la radioterapie decât adenocarcinomul. S-a observat că rata supraviețuirii crește dacă se aplică radio-chimioterapia în comparație cu chimioterapia adjuvantă înaintea intervenției chirurgicale la pacienții cu cancer esofagian local avansat.

2. Terapia endoscopică este recomandată în cazurile de *cancer incipient*, cu rol curativ sau în stadiile avansate, cu rol paliativ. *Rezecția endoscopică a mucoasei* (mucosectomia) este rezervată tumorilor superficiale, limitate la mucoasă, fără invazie în submucoasă. Prin injectarea de ser fiziologic și adrenalină în submucoasă, se realizează ridicarea mucoasei pentru o resecție mai precisă, cu scop curativ.

În cazurile avansate, terapia endoscopică are rol paliativ pentru a ameliora disfagia și a îmbunătăți calitatea vieții. *Protezarea endoscopică* se face la cazurile cu disfagie secundară stenozei tumorale, prin montarea de proteze esofagiene metalice expandabile, care ajută la reluarea alimentației și îmbunătățirea calității vieții (Fig. 3.2). O alternativă când tumora esofagiană este foarte sus situată, aproape de sfincterul esofagian superior, în aceste condiții un stent expandabil nefiind tolerat, este *montarea endoscopică a unei gastrostome* (Fig. 3.3) pentru introducerea alimentelor direct în stomac.

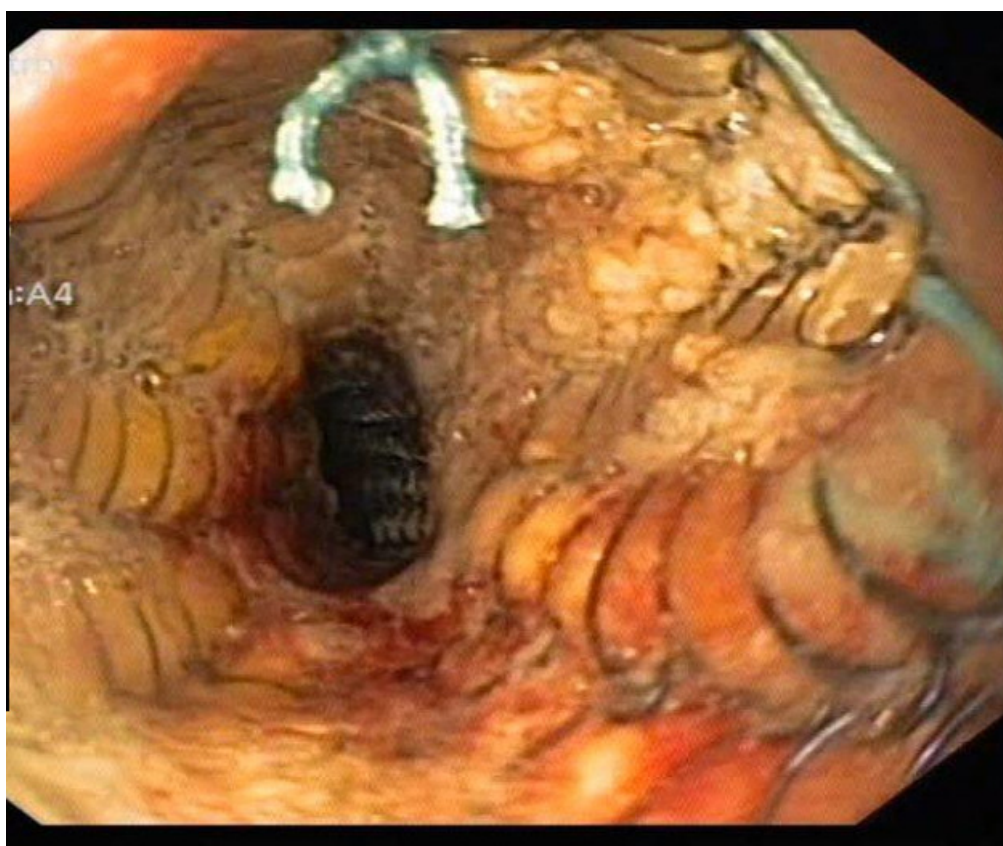


Fig. 3.2. Protezare endoscopică



Fig. 3.3. Gastrostomă percutană

3. Tratamentul chirurgical implică esofagectomia cu anastomoza eso-gastrică, eso-jejunală sau eso-colică. Intervenția este una dificilă și trebuie efectuată în centre cu experiență.

4. Terapia nutrițională este esențială pentru menținerea unui status nutrițional adecvat, mai ales în cazul pacienților cu disfagie severă.

De reținut

- Cancerul esofagian este mai frecvent la bărbat, debutul fiind în decada a 6-a de viață.
- Tabloul clinic sugestiv este disfagia progresivă pentru solide, care duce în final la pierdere ponderală semnificativă.
- Diagnosticul se face de obicei tardiv, prin endoscopie cu biopsie, când tratamentul cu scop curativ nu mai este posibil, prognosticul fiind rezervat.

4. GASTRITELE

Gastritele sunt afecțiuni inflamatorii ale mucoasei gastrice, de scurtă durată (gastritele acute) sau de lungă durată (gastritele cronice).

A. GASTRITELE ACUTE

Definiție

Gastritele acute sunt o inflamație rapidă și de scurtă durată a mucoasei gastrice, caracterizată din punct de vedere morfolopatologic prin prezența unui infiltrat inflamator format predominant din polimorfonucleare neutrofile. Inflamația poate implica întreg stomacul (pangastrită) sau doar o anumită regiune, cum ar fi antrul gastric (gastrită antrală).

Din punct de vedere al aspectului endoscopic, gastritele acute pot fi clasificate în:

- *Gastrite erozive* - caracterizate prin prezența unor eroziuni ale mucoasei gastrice, friabilitate și sângerare. Eroziunile sunt superficiale și nu depășesc musculara mucoasei.
- *Gastrite nonerozive* - în care nu apar leziuni structurale evidente ale mucoasei, dar examenul histopatologic evidențiază infiltrat inflamator cu polimorfonucleare.

Epidemiologie

Epidemiologia gastritelor acute variază în funcție de factorii etiologici și geografici. Deși există puține date precise, se estimează că între 10-20% dintre pacienții care utilizează cronic antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) dezvoltă simptome dispeptice și gastrită acută. În cazul infecției cu *Helicobacter pylori*, aceasta este mai frecvent întâlnită în țările în curs de dezvoltare, fiind influențată de condițiile socio-economice, igiena precară și virulența tulpinilor bacteriene.

Etiologie

Gastritele acute au cauze variate, incluzând:

- *Cauze medicamentoase*. Așa cum s-a arătat mai sus, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), incluzând aspirina, ibuprofenul, naproxenul, diclofenacul, fenilbutazona, și, în măsură mai mică AINS selective de tipul coxibilor, pot produce gastrită acută. De asemenea, corticoterapia.

- *Infecții* de diferite tipuri. Dintre *infecțiile bacteriene*, cea mai frecventă este cea cu *Helicobacter pylori*, mai rar cu *Helicobacter heilmannii*. Rare sunt și gastrita streptococă, stafilococă, cu specii de *Proteus*, *Clostridium*, *Escherichia coli*, gastrita tuberculoasă sau cea din sifilisul secundar. *Infecții virale* – cea cu citomegalovirus. *Infecții fungice* – *Candida*, *Histoplasma*, gastritele fungice fiind rare, la indivizi imunodeprimați. *Infecții parazitare* – anisakidoza, asociată cu consumul de fructe de mare insuficient preparate termic.

- *Alergii alimentare și nealimentare*.

- *Intoxicații alimentare* - consumul de băuturi alcoolice concentrate (whisky, gin, vodcă) cu efect iritant pe mucoasă, sau ingestia de substanțe iritante și toxice.

- *Reflux biliar*- prin efectul detergent al bilei asupra mucusului gastric protector, expunând astfel mucoasa la efectul iritant al acidului gastric.
- *Stres acut*- stări de șoc, arsuri extinse, politraumatisme.
- *Alte afecțiuni sistemice* - insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență respiratorie, hipertensiune intracraniană, insuficiență renală.

Patogeneză

1. Gastrita acută erozivă și hemoragică

Patogeneza acestei forme de gastrită implică agresiuni directe asupra mucoasei gastrice cauzate de factori precum consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), alcool, stări de șoc (traume, intervenții chirurgicale majore, arsuri), infecții severe sau ischemie. Acești factori reduc apărarea naturală a mucoasei prin scăderea producției de mucus protector și de bicarbonat, crescând vulnerabilitatea la acidul gastric și enzimele proteolitice.

2. Gastrita acută non-erozivă

- **Gastrita acută produsă de *Helicobacter pylori* (HP).** Acest tip de gastrită apare în contextul unei infecții recente cu *HP*. După colonizarea mucoasei gastrice, *HP* eliberează enzime (precum ureaza) și toxine care induc inflamație locală prin atragerea polimorfonuclearelor și monocitelor în zona afectată. Activarea acestor celule inflamatorii determină eliberarea de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-8, care amplifică răspunsul imun și contribuie la deteriorarea mucoasei gastrice.

- **Gastrita flegmonoasă.** Este o formă rară de gastrită acută purulentă, asociată cu infecții bacteriene severe (de obicei *E. coli*, *Proteus*, *stafilococi*).

- **Gastrita acută toxică alimentară.** Este cauzată de toxine bacteriene, cum ar fi toxina stafilococică sau toxina botulinică.

- **Gastrita acută indusă de substanțe caustice.** Apare în urma ingerării de substanțe chimice caustice (acide sau alcaline).

- **Gastrita acută alergică.** Acest tip de gastrită este indus de alergii alimentare și se caracterizează prin prezența unui infiltrat eozinofilic la nivelul mucoasei gastrice.

Tablou clinic

Pacienții cu gastrită acută erozivă pot fi complet asimptomatici sau pot prezenta simptome precum durere epigastrică, grețuri și vărsături. Hemoragia digestivă superioară poate complica tabloul clinic, deși, la majoritatea pacienților, sângerarea este ocultă. În funcție de patologia de bază implicată în etiologia gastritei (șoc septic, politraumatisme, insuficiențe de organ), simptomatologia poate varia, tabloul clinic fiind dominat de manifestările specifice patologiei asociate.

Manifestările clinice în infecția acută cu *Helicobacter pylori* pot lipsi sau pot fi minime, constând în grețuri, vărsături și durere epigastrică.

În *gastrita alergică*, întâlnim același spectru de simptome, însă acestea se declanșează după consumul alimentului incriminat.

În *gastrita flegmonoasă*, tabloul clinic se prezintă ca un abdomen acut, însoțit de semne de sepsis. Durerea este inițial localizată în epigastriu, dar devine difuză pe măsură ce inflamația se extinde la peritoneu.

Manifestările clinice în *gastrita eozinofilică* sunt nespecifice și depind de localizarea infiltratului inflamator. Dacă acesta este localizat în mucoasă, pacientul va prezenta epigastralgie, greață, vărsături, hemoragii oculte, anemie feriprivă, malabsorbție. Localizarea la nivelul stratului muscular poate duce la manifestări de tip sindrom subocluziv sau ocluzie intestinală. Localizarea la nivelul seroasei conduce la apariția ascitei.

În *gastrita acută toxică alimentară*, simptomele apar la 4-8 ore de la ingestia de alimente contaminate și pot include febră și scaune diareice. *Toxina botulinică* determină simptome gastrointestinale precum epigastralgie, grețuri și vărsături, dar și semne neurologice, cum ar fi blefaroptoza, diplopia, midriaza, hiporeflexia osteotendinoasă, hipotensiunea arterială și tahicardia.

Diagnostic

Diagnosticul gastritei acute implică atât elemente clinice, cât și investigații paraclinice. Clinic, simptome precum durerea epigastrică surdă, greața, vărsăturile și disconfortul abdominal pot sugera prezența unei gastrite. Confirmarea diagnosticului se realizează, însă, prin endoscopie digestivă superioară, care permite vizualizarea directă a mucoasei gastrice. În această formă, mucoasa este congestionată, edemațiată și friabilă la atingerea cu endoscopul (Fig. 4.1). În plus, endoscopia permite biopsierea mucoasei gastrice, examenul histopatologic relevând substratul morfologic al leziunilor gastrice.

Diagnosticul pozitiv se constituie din elemente diagnostice diferite, în funcție de tipul de gastrită acută:

- *Gastrita acută cu Helicobacter pylori*. La endoscopie se observă congestia mucoasei, predominant în antru, iar examenul histologic evidențiază un infiltrat inflamator cu polimorfonucleare neutrofile în submucoasa gastrică. HP poate fi identificat fie pe secțiuni histologice, fie prin teste uzuale (testul ureazei, Anticorpii antiHP, antigenul HP fecal).

- *Gastrita flegmonoasă*. Diagnosticul acestei forme rare de gastrită se bazează pe un ansamblu de criterii clinice, imagistice și de laborator. Clinic, pacienții prezintă dureri epigastrice severe, febră, greață, vărsături și, în cazurile avansate, semne de peritonită. Imagistica joacă un rol crucial: radiografia abdominală poate evidenția aer în peretele gastric, iar tomografia computerizată (CT) și ecografia abdominală pot arăta îngroșarea peretelui gastric și colecții purulente. Examenul bacteriologic (hemoculturi sau culturi din aspiratul gastric) poate identifica agentul patogen.

- *Gastrita acută alergică*. Diagnosticul se bazează pe îndeplinirea criteriilor Engelking:
 - Apariția rapidă a simptomelor după consumul unor cantități mici de alimente.
 - Reapariția simptomelor la un nou consum al alimentului incriminat.
 - Pozitivarea testelor cutanate.
 - Dovedirea mecanismului alergic prin prezența eozinofiliei și creșterea nivelului seric al imunoglobulinelor E.

- **Gastrita eozinofilică.** Diagnosticul implică atât modificări endoscopice (eritem, exudat albicios, eroziuni, ulcerații, pliuri îngroșate), cât și confirmarea histopatologică. Examenul histopatologic evidențiază un infiltrat inflamator cu un număr mare de eozinofile (peste 20 eozinofile/câmp la o magnificație mare) în mucoasă.

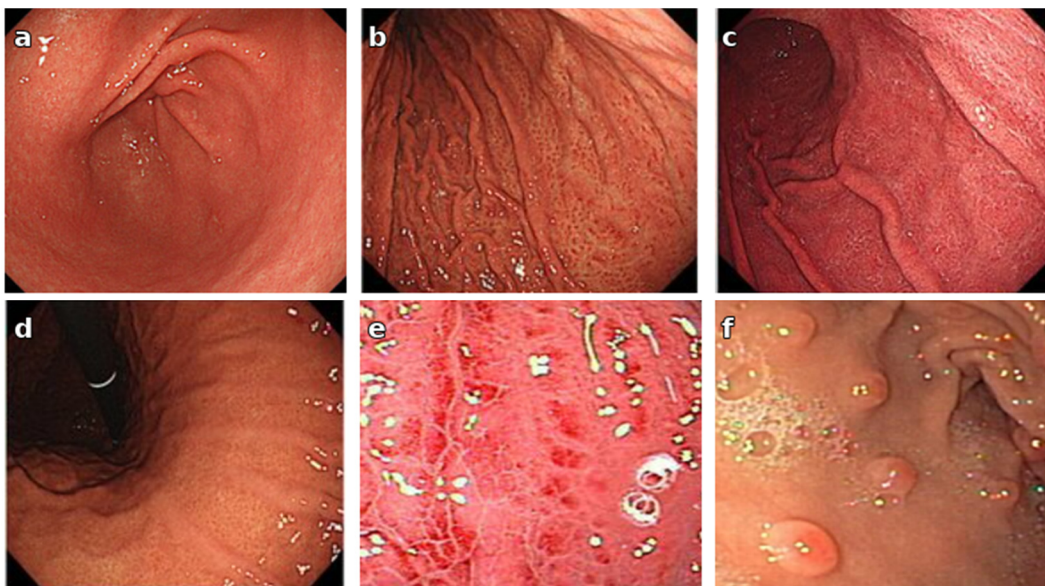


Figura 4.1. Aspecte endoscopice de gastrită acută

a. Mucoasă gastrică normală, cu suprafață netedă și vascularizație vizibilă, fără semne de inflamație; **b. c. d.** Roșeață punctiformă/difuza: apariția unor pete roșiatice multiple, semn de inflamație extinsă, adesea asociată cu infecția cu *Helicobacter pylori*; **e.** Congestie vasculară și inflamație accentuată, cu hiperemie și edem al mucoasei, indicând o formă mai severă de gastrită acută; **f.** Aspect sugestiv pentru **gastrită eozinofilică**, caracterizată prin edem și leziuni nodulare.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face, în primul rând, între formele de gastrită acută prezentate anterior. De asemenea, trebuie luate în considerare următoarele afecțiuni gastrice, diagnosticul diferențial făcându-se endoscopic: gastropatia hiperplastică (boala Menetrier), gastropatia granulomatoasă.

Alte afecțiuni cu care se face diagnosticul diferențial includ: ulcerul peptic, colecistitele acute, neoplasmul gastric, litiaza biliară, boala Crohn, pancreatita acută, infarctul miocardic inferior, dispepsia funcțională, sarcina. Ecografia abdominală, gastroscopia cu biopsie, teste biologice specifice sunt folosite pentru diferențiere.

Tratament

Tratamentul general al pacienților cu gastrită acută include administrarea de antisecretoare: *IPP* (pantoprazol 20-40 mg/zi, esomeprazol 40-80 mg/zi, lansoprazol 30 mg/zi,

rabeprazol 10-20 mg/zi) sau *blocanți H2* (ranitidină 150-300 mg/zi, famotidină 20-40 mg/zi, nizatidină 150-300 mg/zi). Mai pot fi administrate *prostaglandină E* (misoprostol) 200 mcg de 3-4 ori/zi administrată oral, cu rolul de a stimula secreția de mucus, precum și *Sucralfat* 1 g de 4 ori/zi administrat oral, care formează o barieră la nivelul mucoasei, împiedicând contactul acesteia cu acidul gastric.

În cazul hemoragiilor digestive, gastroscopia este esențială, permițând efectuarea hemostazei endoscopice.

Pe lângă tratamentul general și simptomatic, terapia gastritelor acute depinde de factorul etiologic responsabil pentru apariția bolii:

- *Gastrita acută cu Helicobacter pylori* - Se administrează cura de eradicare a *HP* conform ghidurilor terapeutice.

- *Gastritele alergice* - Tratamentul presupune evitarea alimentelor responsabile pentru declanșarea simptomelor.

- *Gastrita eozinofilică* - Tratamentul implică eliminarea alimentelor care au determinat pozitivarea testelor cutanate. Uneori este necesară o dietă elementară. În cazurile cu manifestări ocluzive, se administrează corticoterapie orală (prednison 40-60 mg/zi). Dacă răspunsul la corticoterapie este insuficient, poate fi necesară intervenția chirurgicală.

- *Gastrita flegmonoasă* - Aceasta trebuie tratată într-un serviciu de terapie intensivă, cu administrarea de antibiotice cu spectru larg, cu corectarea dezechilibrelor hidro-electrolitice și acido-bazice și cu menținerea funcțiilor vitale. În caz de evoluție nefavorabilă, în ciuda tratamentului conservator adecvat, este indicată intervenția chirurgicală.

Complicații

Principalele complicații ale gastritelor acute includ:

- *Hemoragia digestivă superioară* este cauzată de eroziuni, ulcerații sau ulcere propriu-zise. Cea mai frecventă manifestare este anemia feriprivă (datorită pierderii de cantități mici de sânge, care nu se exteriorizează vizibil), mai rar cu apariția melenei.

- *Tulburarea de evacuare gastrică* determinată de edemul din zona antrală sau pilorică, care se manifestă cel mai frecvent prin senzația de greutate cu apariția vărsăturilor.

- *Sindromul acut de deshidratare* care apare ca urmare a vărsăturilor incoercibile.

- *Insuficiență renală acută*, secundară deshidratării.

Prognostic

Prognosticul gastritelor acute variază în funcție de agentul etiologic implicat. În general, acestea tind să se vindece spontan sau cu tratament minim. Cu toate acestea, gastrita flegmonoasă are cel mai nefavorabil prognostic, cu o rată de mortalitate de peste 50%.

Profilaxie

Anumite categorii de pacienți prezintă un risc crescut de a dezvolta gastrită acută, cum ar fi cei internați în secțiile de terapie intensivă, pacienții cu politraumatisme, arsuri extinse, supuși intervențiilor chirurgicale majore, în stare de șoc sau cu insuficiență de organ. În aceste

cazuri, profilaxia este esențială. Aceasta constă în administrarea de antisecretoare de tipul blocanților H2.

Alte măsuri generale de prevenție includ renunțarea la fumat și la consumul de alcool, evitarea alimentelor condimentate și a băuturilor acidulate, monitorizarea eficienței schemei terapeutice de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori*, evitarea consumului de AINS, în special fără recomandare medicală. Dacă administrarea de AINS este necesară se recomandă testarea și eradicarea HP, eventual administrarea AINS în asociere cu un antisecretor.

B. GASTRITELE CRONICE

Definiție

Gastrita cronică este o inflamație de lungă durată a mucoasei gastrice, care poate fi difuză sau localizată. Diagnosticul se confirmă prin evaluare clinică, endoscopică și histopatologică. În timp, gastrita cronică crește riscul de apariție a unor afecțiuni severe, cum ar fi ulcerul gastric, polipii adenomatoși sau chiar neoplasmul gastric, în cazul gastritelor cronice cu potențial de malignizare, considerate leziuni premaligne.

Epidemiologie

Studiile populaționale epidemiologice au arătat că gastritele cronice sunt mai frecvente decât cele acute, prevalența lor fiind strâns corelată cu infecția cu *Helicobacter pylori*. Conform tendințelor epidemiologice ale infecției cu *HP*, gastritele cronice sunt mai frecvente în regiunile geografice cu un statut socio-economic scăzut.

Etiologie

Gastritele cronice sunt clasificate în funcție de factorul etiologic, aspectul endoscopic sau încadrarea histologică în două mari categorii: gastrite non-infecțioase și gastrite cronice infecțioase (Tabelul 4.I).

Tabelul 4.I. Clasificarea gastritelor cronice

Gastrite cronice non-infecțioase	Gastrite cronice infecțioase
Gastrita autoimună	Gastrita cauzată de infecția cu HP- cea mai frecventă formă
Gastrita de reflux biliar	
Gastrita determinată de consumul de AINS	Gastrita granulomatoasă secundară infecției cu <i>Mycobacterium</i> , siflis, etc.
Gastrita granulomatoasă (în boala Crohn, sarcoidoza, granulomatoza Wegener)	Gastrita cauzată de infecții virale: citomegalovirus, herpes virus
Gastrita limfocitară	
Gastrita eozinofilică	Gastrita cauzată de infecții parazitare: <i>Strongyloides</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Diphyllobothrium latum</i>
Gastrita ischemică	
Gastrita postradioterapie	

Fiziopatologie

Modelul de apariție al gastritei cronice este unul progresiv și secvențial, fiind un proces de lungă durată.

1. Gastrita cronică asociată infecției cu *Helicobacter pylori*

Infecția cu HP determină apariția unei gastrite acute care, în absența terapiei corespunzătoare, progresează lent (în ani sau decenii) către gastrită cronică atrofică. Aceasta se caracterizează prin pierderea progresivă a structurilor glandulare la nivelul antrului, corpului gastric sau chiar la nivelul întregii mucoase gastrice.

Inflamația extinsă inhibă celulele parietale, reducând secundar secreția acidă, ducând în final la atrofie gastrică. Inflamația antrală afectează funcția celulelor G secretoare de gastrină și a celulelor D secretoare de somatostatină, generând un dezechilibru între gastrină și somatostatină.

În funcție de localizare, gastrita cronică asociată infecției cu HP este clasificată în:

- *Gastrită atrofică antrală*, în care procesul inflamator și atrofia sunt limitate la nivelul antrului, având de cele mai multe ori o evoluție favorabilă.
- *Gastrită atrofică multifocală*, care, în timp, progresează în secvența metaplazie-displazie și este considerată leziune gastrică premalignă. Pacienții pot dezvolta ulcer gastric, limfom MALT sau carcinom gastric.

2. Gastrita cronică datorată agresiunii chimice

Aceasta apare cel mai frecvent din cauza consumului de AINS, aspirină sau a refluxului enteral. AINS inhibă enzima ciclooxygenază (COX), responsabilă de sinteza prostaglandinelor. Inhibarea COX-1 și COX-2 reduce producția de prostaglandine, determinând scăderea secreției de mucus și bicarbonat, creșterea permeabilității mucoasei și reducerea fluxului sanguin gastric. Acești factori vulnerabilizează mucoasa gastrică, favorizând inflamația cronică, care poate progresa în timp spre atrofie gastrică.

3. Gastrita cronică determinată de refluxul biliar

Aceasta apare ca urmare a expunerii prelungite a mucoasei gastrice la conținutul duodenal (bilă, enzime pancreatice și săruri biliare). În mod normal, sfincterul piloric previne refluxul acestor substanțe în stomac. Cu toate acestea, în anumite condiții (intervenții chirurgicale, disfuncție pilorică), sărurile biliare și enzimele pancreatice irită și distrug bariera mucoasei gastrice, generând o inflamație cronică.

4. Gastrita autoimună

Acest tip de gastrită se caracterizează prin prezența anticorpilor anti-parietali și anti-factor intrinsec. Progresia atrofiei gastrice conduce în timp la deficiență de factor intrinsec cu anemie pernicioasă secundară precum și scăderea secreției acide, care determină hiperplazia celulelor G și hipergastrinemie. Pacienții cu gastrită autoimună pot dezvolta tumori gastrice carcinoide, datorită efectului stimulat al gastrinei asupra celulelor enterocromafin-like (ECL).

Tablou clinic

Semnele clinice și simptomele gastritelor cronice sunt în strânsă corelație cu factorul etiologic implicat.

- *Gastrita cronică HP pozitivă* poate fi complet asimptomatică sau poate fi diagnosticată pe baza unor simptome nespecifice, precum dispepsie, durere epigastrică, senzație de plenitudine postprandială, greață și vărsături, care conduc la gastroscopie și testarea pentru infecția HP.

- *Gastrita autoimună* în care simptomatologia este determinată în principal de deficitul de vitamină B12, cu anemie megaloblastică și poate include paretezii, ataxie, tulburări de memorie și adinamie. Apariția complicațiilor (ulcer gastric, limfom MALT, adenocarcinom gastric) este sugerată de semnele de alarmă, cum ar fi scăderea ponderală, anemia și hemoragia digestivă superioară.

Tablou paraclinic

Teste biologice.

Modificările de laborator sunt legate de etiologia gastritei. În *gastrita atrofică*, raportul PGI/PGII seric este scăzut, este prezentă anemia megaloblastică. În *gastrita autoimună*, analizele sugestive includ Ac. anti-parietali pozitivi, Ac. anti-factor intrinsec pozitivi, aclorhidrie (bazală și stimulată), hipergastrinemie, scăderea nivelului seric al vitaminei B12 sub 100 pg/ml, anemie megaloblastică.

Endoscopia digestivă superioară (EDS)

EDS este metoda de diagnostic esențială pentru gastritele cronice, permițând vizualizarea directă și localizarea modificărilor mucoasei gastrice, evaluarea atrofiei gastrice, a zonelor de metaplazie, displazie și a leziunilor protruzive (Fig. 4.2), prelevarea biopsiilor pentru examen histopatologic. Noile tehnici de examinare endoscopică, precum autofluorescența, endoscopia cu magnificație și endoscopia în bandă îngustă (NBI), permit o evaluare mai precisă a atrofiei și a modificărilor mucosale și vasculare.

Societatea Europeană de Endoscopie recomandă prelevarea a 5 biopsii din mucoasa gastrică: 2 de la nivelul antrului gastric, 2 de la nivelul corpului gastric, 1 de la nivelul unghiului gastric.

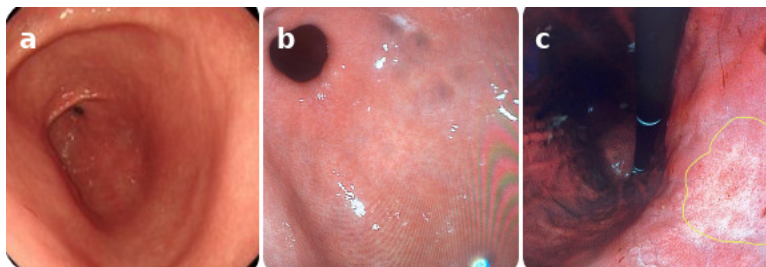


Figura 4.2. Aspecte endoscopice de gastrită cronică **a.** Mucoasă gastrică cu ștergerea desenului vascular; **b.** Zone difuze de decolorare, cu aspect de paliditate mucozală și pete hiperpigmentate, caracteristice modificărilor atrofice și inflamației cronice; **c.** Zonă delimitată de atrofie mucozală (conturată în galben), unde se observă pierderea arhitecturii normale a mucoasei gastrice

Examenul histopatologic

Rezultatele examenului histopatologic depind de etiologia gastritei. Astfel, în *gastrita cronică HP pozitivă* se evidențiază infecția cu HP, leziuni inflamatorii cronice, în stadii avansate atrofia glandelor gastrice și metaplazia intestinală (înlocuirea epiteliului gastric cu epiteliu de tip intestinal). În *gastrita autoimună* poate fi evidențiată secvența inflamație-atrofie-metaplazie. În stadiile incipiente se observă acumularea predominantă de celule mononucleare și eozinofile. În stadii avansate, inflamația limfocitară devine dominantă.

Criteriile OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) și OLIGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) sunt utilizate pentru a stabili gradul de severitate al atrofiei gastrice și al metaplaziei intestinale, fiind esențiale pentru identificarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta neoplasm gastric.

Diagnostic pozitiv

Pornește de la tabloul clinic și se bazează pe datele biologice, endoscopice și histopatologice menționate.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al gastritelor cronice include *alte patologii care se manifestă prin sindrom dispeptic*, cum ar fi ulcerul gastric sau duodenal, dispepsia funcțională, refluxul gastro-esofagian, precum și cu *afecțiuni care pot evolua cu anemie megaloblastică*, precum deficiența de vitamina B12, sindromul de malabsorbție. Trebuie luate în considerare și afecțiuni infecțioase, cum ar fi infecții bacteriene (tuberculoză, sifilis), infecții parazitare (giardiaza), infecții virale (citomegalovirus).

Evoluție, prognostic, complicații

Evoluția este de obicei de lungă durată și prognosticul este în general bun, dar afectat de posibile complicații. Gastrita HP este un factor de risc pentru apariția bolii ulceroase, care se poate complica la rândul ei cu hemoragie digestivă superioară, perforație. De asemenea, gastrita HP poate progresa spre atrofie, metaplazie, displazie, cu risc de limfom MALT și adenocarcinom gastric.

Tratament

Tratamentul gastritelor cronice include atât terapia simptomatică, cât și tratamentul etiologic.

1. Terapia simptomatică include antisecretoare din clasa IPP -pantoprazol (20-40 mg/zi), esomeprazol (40-80 mg/zi), lansoprazol (30 mg/zi), rabeprazol (10-20 mg/zi); sau a blocanților H2 - ranitidină (150-300 mg/zi), famotidină (20-40 mg/zi), nizatidină (150-300 mg/zi). Pot fi administrate prokinetice și antiemetice pentru combaterea grețurilor și a vărsăturilor.

2. Terapia etiologică este cea mai importantă

- *Gastrita cronică cu Helicobacter pylori* - scopul tratamentului este eradicarea infecției, confirmată prin test respirator sau prin determinarea Ag fecal HP la o lună de la finalizarea terapiei. Este utilizată una din schemele de tratament recomandată de ghidurile Maastricht.

- *Gastrita cronică atrofică autoimună*. Administrarea pe termen lung de vitamina B12 și acid folic sunt esențiale. Datorită riscului crescut de tumori carcinoide, se recomandă inițierea precoce a screeningului pentru neoplasmul gastric. Este recomandată și căutarea și eradicarea infecției HP.

- *Gastrita de reflux*. Tratamentul presupune administrarea de prokinetice (metoclopramid, domperidon) pentru prevenirea refluxului. De asemenea, este importantă neutralizarea secreției biliare (colestiramină, hidroxid de aluminiu, acid ursodeoxicolic) și utilizarea agenților care restabilesc funcționalitatea mucoasei (sucralfat, vitamina A, prostaglandine).

- *Gastrita cronică atrofică indusă de factori de mediu*. Această afecțiune este cauzată de factori alimentari, de mediu și infecția cu HP. Tratamentul specific este limitat la monitorizarea bolii și adoptarea unui regim alimentar hiposodat și bazic, excluderea alimentelor bogate în nitriți, în plus față de eradicarea HP, dacă este prezent.

- *Gastrita limfocitară*. Deși patogeniza acestei afecțiuni este neclară, se asociază frecvent cu infecția cu HP. Tratamentul presupune eradicarea infecției dacă aceasta este confirmată. Sunt necesare studii suplimentare pentru a înțelege mai bine mecanismele și opțiunile terapeutice.

- *Gastrita eozinofilică*. Tratamentul include administrarea de Prednison și evitarea alimentelor care declanșează simptomele, dacă acestea au fost identificate.

- *Gastrita hiperplastică Menetrier*. Această formă rară, cunoscută și sub numele de gastropatie hiperplastică gigantă, se caracterizează prin hipertrofia severă a pliurilor gastrice, hipoproteinemie și hipoclorhidrie. Tratamentul de primă linie include cetuximab, un anticorp monoclonal care acționează împotriva receptorului factorului de creștere epidermal. Alte opțiuni sunt medicația anticolinergică, inhibitori de pompă de protoni, prostaglandine, blocați H2, prednison. În cazurile severe, refractare, este necesară gastrectomia totală din cauza riscului mare de transformare malignă.

- *Gastrita granulomatoasă*. Această formă rară este caracterizată prin prezența de granuloame în mucoasa gastrică și este asociată cu boli precum boala Crohn, sarcoidoza, tuberculoza, infecțiile fungice sau parazitare. Tratamentul depinde de cauza subiacentă, care trebuie identificată.

De reținut

- Gastritele acute sunt o inflamație rapidă și de scurtă durată a mucoasei gastrice, caracterizată din punct de vedere morfolopatologic prin prezența unui infiltrat inflamator format predominant din polimorfonucleare neutrofile.

- Gastritele acute pot fi erozive (caracterizate prin prezența unor eroziuni superficiale ale mucoasei gastrice, friabilitate și sângerare) sau nonerozive (fără leziuni endoscopice, dar la examenul histopatologic se evidențiază infiltrat inflamator cu polimorfonucleare)

- Cauzele principale ale gastritelor acute sunt antiinflamatoriile non-steroidiene, infecțiile (bacteriene, virale, fungice, parazitare), alergice, toxice, caustice.

- Tabloul clinic variază de la complet asimptomatic până la simptome precum durere epigastrică, grețuri și vărsături, hemoragie digestivă superioară (rară).

- Diagnosticul pozitiv pornește de la tabloul clinic, endoscopic, morfolopatologic și este ideală demonstrarea cauzei pentru un tratament eficient.

- Tratamentul include administrarea de antisecretoare (inhibitori de pompă de protoni), *prostaglandină E* (misoprostol - cu rolul de a stimula secreția de mucus), precum și *Sucralfat* - care formează o barieră la nivelul mucoasei, împiedicând contactul acesteia cu acidul gastric.

- Gastritele cronice sunt inflamații de lungă durată ale mucoasei gastrice, cu potențial evolutiv spre ulcer, atrofie gastrică și neoplazie.

- Gastritele cronice pot fi infecțioase (cel mai frecvent fiind implicat *Helicobacter pylori*) sau non-infecțioase.

- Tabloul clinic variază de la complet asimptomatic până la simptome precum durere epigastrică, grețuri și vărsături.

- Anemia megaloblastică este o consecință a gastritei atrofice și/sau autoimune.

- Diagnosticul endoscopic și histologic se face aplicând Criteriile OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) și OLIGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) pentru a stabili gradul de severitate al atrofiei gastrice și al metaplaziei intestinale, pentru identificarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta neoplasm gastric.

- Tratamentul este simptomatic (antisecretoare, prokinetice) și etiologic (eradicarea infecției cu HP, dacă există este obligatorie în gastrita atrofică; corticoterapie în gastrita eozinofilică; suplimentare cu vitamina B12 și acid folic, dacă există deficite, etc).

5. BOALA ULCEROASĂ PEPTICĂ

Definiție

Ulcerul peptic este o întrerupere circumscrisă, unică sau multiplă a continuității mucoasei gastrice (Ulcer gastric – UG) sau duodenale (Ulcer duodenal – UD), care depășește musculara mucoasei, însoțite de o reacție inflamatorie și fibroasă, putând penetra până la seroasă. Este frecvent asociate cu infecția cu *Helicobacter pylori* (HP) și consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Eroziunile peptice sunt mai superficiale, nedepășind mucoasa.

Epidemiologie

Prevalența UD este de aproximativ 10% din populație, iar a UG de 3-5%, cu o incidență în scădere la populația tânără datorită eradicării infecției cu *Helicobacter pylori*. La populația vârstnică prevalența rămâne ridicată datorită consumului de AINS. UD este mai frecvent întâlnit la bărbați, în timp ce UG este mai comun la femei și la vârstnici.

Fiziopatologie

Apariția ulcerului peptic se datorează dezechilibrului dintre factorii de agresiune și cei de apărare a mucoasei.

Factori de agresiune

1. *Infecția cu Helicobacter Pylori (HP)*. Cercetătorii australieni J Robin Warren și Barry Marshall descriu pentru prima dată rolul HP în patogeniza gastritei în anul 1983. În 2005 ei au primit premiul Nobel pentru această descoperire. HP este un microb spiralat, flagelat, microaerofil, Gram negativ (Fig. 5.1, Fig. 5.2). Cel mai probabil mecanism de transmitere este cel fecal-oral, sursa de infecție în țările subdezvoltate fiind apa. Se localizează exclusiv la nivelul mucoasei gastrice sau al metaplaziei gastrice de la nivel duodenal, la interfața între membrana apicală și stratul de mucus, fiind astfel bine adaptat la mediul acid. Infecția cu HP determină gastrită la toți subiecții infectați. Complicațiile posibile generate de HP (boală ulceroasă, gastrită atrofică, adenocarcinom gastric, limfom MALT) pot fi evitate prin eradicarea bacteriei. Infecția cu HP este considerată o boală infecțioasă, indiferent dacă este simptomatică sau nu, indiferent dacă este complicată sau nu. De asemenea, HP este considerat a fi un oncogen de gradul I.

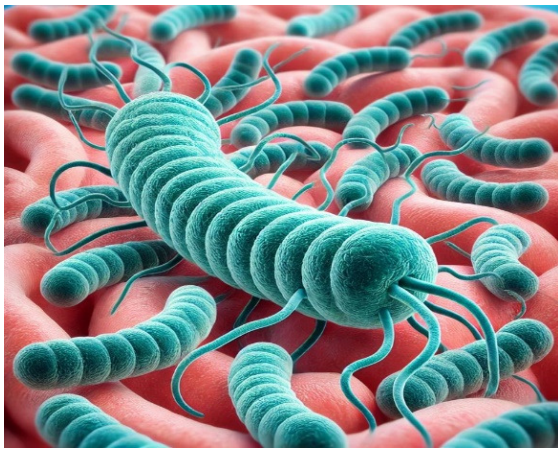


Figura 5.1. Helicobacter Pylori -
imagine AI generată

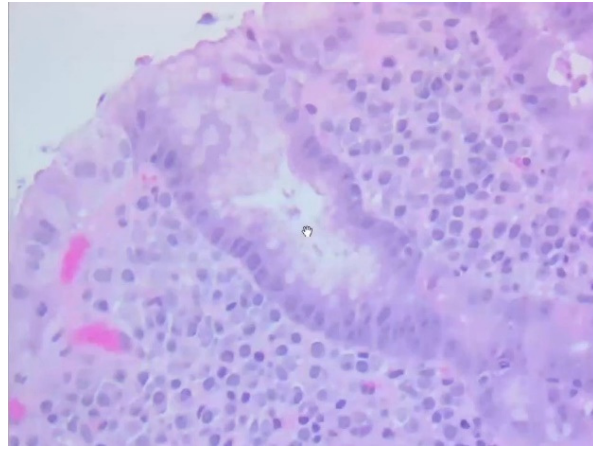


Figura 5.2. Helicobacter Pylori -
aspect histopatologic

Factorii de patogenitate ai HP sunt enzimele și citotoxinele pe care le secretă:

- urează - scindează ureea cu eliminare de bicarbonat și de amoniu cu efect citotoxic direct, dar care în plus creează o diminuare a acidității locale care determină reflex o creștere a secreției de gastrină, care la rândul ei stimulează secreția acidă gastrică;
- fosfolipaze, proteaze - care digeră mucusul și mucoasa apicală gastrică și duodenală,
- citotoxina vacuolizantă, cu rol în apoptoza și inflamația locală. Infecția cu tulpini CagA-pozitive, care secretă această citotoxină determină infecții mai severe complicate cu ulcer peptic.

Ulcerogeneza indusă de HP este favorizată de acțiunea sa directă asupra mucoasei gastro-duodenale, precum și indirect, prin creșterea secreției clorhidro-peptice. Mecanismul direct este determinat de procesul inflamator inițiat de toxinele HP, care declanșează o gastrită acută, ce ulterior se cronicizează. HP nu crește pe mucoasa duodenală, ci doar pe plajele de metaplazie gastrică din duoden; acestea apar ca o reacție de apărare a mucoasei duodenale la creșterea secreției acide. Mecanismul indirect de acțiune a HP se realizează prin secreția de urează și crearea unui mediu alcalin în jurul celulelor secretoare de gastrină, fiind astfel stimulată secreția de gastrină și deci hipersecreția acidă.

2. *Hipersecreția clorhidro-peptică*. Atât UG cât și UD nu pot apărea fără secreție acidă, rolul acesteia fiind cel mai important în cazul UD. Cauzele cele mai importante ale hipersecreției de HCl sunt: creșterea numărului de celule parietale secretorii de HCl prin mecanism genetic sau prin hipergastrinemie, hipertonia vagală, hipersensibilitatea celulelor parietale la stimuli vagali, tulburări de motilitate gastrică (crescută în UD, cu bombardarea în permanență a duodenului cu acid, și scăzută în UG, cu stază gastrică). Pe lângă creșterea secreției de HCl este crescută și secreția de pepsină, enzimă proteolitică.

3. *Acizii biliari* constituie un alt factor agresiv, având un efect ulcerogenetic prin mecanismul de detergent asupra lipidelor din celulele mucoase, scăzând astfel rezistența lor la agresiunea acidă.

Factori defensivi

1. *Preepiteliali: Mucusul de suprafață*, care se opune retrodifuziunii H^+ și *bicarbonatul* protejează mucoasa de acțiunea acidului, creând un pH neutru la nivelul epitelului.
2. *Epiteliali: Integritatea epiteliului* gastric și duodenal sunt esențiale pentru a preveni eroziunea mucoasei.
3. *Post-epiteliali: Fluxul sangvin* capilar asigură nutrienții, aportul de bicarbonat și elimină și de preluare a H^+ și a produselor toxice ale inflamației.

Factori predispozanți

Consumul de *AINS*, vârsta înaintată, istoricul de ulcer și utilizarea concomitentă de corticosteroizi sau anticoagulate sunt factori de risc majori pentru apariția și complicațiile ulcerului. De asemenea, *alcoolul*, *fumatul* și *stresul* sunt factori care agravează boala ulceroasă.

Aspirina și AINS au efect ulcerogenetic atât prin efect direct (pătrund în membrana apicală și eliberează H^+), cât și prin mecanism indirect, prin inhibarea ciclooxygenazei și blocarea sintezei prostaglandinelor E_2 , F_2 și I_2 , responsabile pe lângă efectul antiinflamator, și de secreția de mucus. AINS selective de ciclooxygenază 2, din clasa coxibilor, sunt mai puțin agresive, dar totuși pot determina apariția ulcerului. Corticosteroizii afectează de asemenea sinteza de prostaglandine și secreția de mucus, dar efectul lor ulcerogenetic este mai redus decât al AINS. Fumatul scade secreția alcalină pancreatică care neutralizează secreția acidă gastrică și anulează mecanismele inhibitorii ale secreției acide.

Morfopatologie

Ulcerul apare ca o leziune bine circumscrisă cu margini clare și poate prezenta semne de sângerare sau perforație. Hemoragia din craterul ulceros este determinată de erodarea unui vas de la baza ulcerului. Dimensiunea arterei este un factor important care influențează severitatea hemoragiei, vasele mai mari (1,5-4 mm) fiind asociate cu hemoragii mai severe. Microscopic, leziunea ulceroasă este formată dintr-o zonă de necroză centrală, înconjurată de infiltrat inflamator de tip acut sau cronic. Țesutul fibros apare odată cu cicatrizarea ulcerului și în unele ulcere cu evoluție îndelungată.

Tablou clinic

Pacienții prezintă adesea *durere epigastrică*, care se manifestă ca arsură sau înțepătura, senzație de plenitudine sau ca foame dureroasă în cazul ulcerului duodenal. De obicei este o durere surdă, continuă, accentuată de consumul de alimente acide. Uneori este prezenta ritmicitatea – relația cu mesele, în UD durerea se poate ameliora după ingestia de alimente și apare postprandial tardiv, iar în UG durerea apare de obicei imediat postprandial. Evoluția în timp se caracterizează prin perioade dureroase cu durata de zile sau săptămâni, alternând cu perioade asimptomatice (periodicitatea ulcerului). Acest patern este din ce în ce mai puțin întâlnit, odată cu apariția tratamentelor de eradicare a infecției cu HP. Ulcerele duodenale se pot manifesta și prin durere periombilicală.

O parte din pacienții cu ulcer sunt *asimptomatici*, iar în alte cazuri debutul simptomatologiei se face direct *printr-o complicație* cum ar fi hemoragia digestive superioară, exteriorizată prin hematemeză sau melenă, sau printr-o perforație. Este cazul în special al pacienților vârstnici, cu tratament cu AINS, administrarea acestora având efect antalgic, pe lângă cel de favorizare a ulcerogenezei.

Mai pot fi prezente *vărsături*, în general acide, *modificări ale apetitului*, *simptome dispeptice* cum ar fi eructații, meteorism, sațietate precoce.

Tablou biologic

Hemoleucograma poate evidenția *anemie* datorită sângerărilor cronice.

Testele pentru *Helicobacter pylori* sunt esențiale și pot include metode directe și indirecte.

1. Testele directe presupun endoscopie cu biopsie din care HP este determinat prin:

- *Examen histopatologic cu colorație hematoxilină-eozină*. Are avantajul de a putea diagnostica, pe lângă infecția cu HP, și modificările induse de aceasta la nivelul mucoasei gastrice (gastrită, gastrită atrofică, metaplazie, adenocarcinom).

- *Testul ureazei (CLO test)*. Imediat după preluare, fragmentul biptic se introduce într-un mediu ce conține uree și un indicator de culoare. Testul se bazează pe modificarea culorii indicatorului de pH. În prezența HP, sub acțiunea ureazei ureea este scindată cu eliberarea de amoniac, alcalinizând pH-ul soluției, și modificarea culorii soluției. Sensibilitatea testului ureazei este aproximativ 90%, cu specificitate de 95–100%.

- *Cultura* presupune preluarea și însămânțarea cât mai rapidă a fragmentului biptic într-un mediu microaerofil. Nu este un test de rutină, fiind rezervat infecțiilor cu HP rezistente la tratament, pentru testarea sensibilității la antibiotice.

- *Testele moleculare* (real time-PCR, secvențiere genomică și digital PCR) permit detecția mutațiilor HP asociate cu rezistența la antibiotice.

2. Testele indirecte nu presupun endoscopie și evidențiază infecția cu *Helicobacter* prin testarea unor produse biologice.

- *Testul serologic* – determinarea anticorpilor anti *Helicobacter Pylori* (Ac antiHP) din ser. Datorită persistenței îndelungate a Ac antiHP în ser, chiar după eradicare, nu se recomandă folosirea testului serologic pentru verificarea eficienței curei de eradicare.

- *Testul respirator cu uree marcată* (ureea breath test - UBT). Se bazează pe detectarea izotopului ¹³C sau ¹⁴C în aerul expirat. Pacientul ingeră un substrat ce conține uree marcată. În stomac, ureea marcată este scindată de ureaza secretată de HP, cu eliberarea de CO₂ ce include izotopul respectiv, care va fi detectat și măsurat în aerul expirat. Poate fi utilizat pentru diagnosticul infecției și verificarea eradicării HP.

- *Antigenul fecal *Helicobacter Pylori* (Ag fecal HP)* este un test simplu, care presupune determinarea în scaun a antigenului HP. Testul are sensibilitate și specificitate comparabilă cu a UBT, putând fi utilizat pentru diagnosticul infecției și verificarea eradicării HP. La fel ca și UBT, testarea Ag fecal HP trebuie făcută la minimum 4 săptămâni de la sfârșitul curei de eradicare și minimum 14 zile după tratament cu inhibitori de pompă de protoni.

- *Teste de depistare a Ac antiHP în urină, respectiv salivă.* Au specificitate bună, dar sensibilitate redusă dată de nivelul scăzut al anticorpilor în aceste lichide biologice, ceea ce le face improprie pentru diagnosticul de rutină al infecției, și cu atât mai puțin pentru verificarea eradicării.

- *Testele moleculare* utilizează PCR (polimerase chain reaction) pentru amplificarea ADN bacterian din scaun sau din salivă. Sunt utilizate în special pentru identificarea tulpinilor rezistente la diferite clase de antibiotice.

Paraclinic

Endoscopia digestivă superioară (EDS) este investigația de bază pentru diagnosticul ulcerului, permițând evaluarea directă a leziunilor. De asemenea permite tratamentul unei eventuale hemoragii, precum și prelevarea de biopsii, obligatorie în cazul unui UG (pentru diferențierea de un eventual cancer gastric ulcerat), dar nerecomandată în UD (malignitatea UD fiind excepțională)

Examenul radiologic cu bariu este o metodă depășită de diagnostic. Nu evidențiază ulcerele superficiale și nu permite biopsia ulcerelor gastrice, care este obligatorie pentru diagnostic. Poate fi folosit ca metodă adjuvantă când se suspicionează o tulburare de evacuare gastrică.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pornește de la tabloul clinic și se bazează pe endoscopia digestivă superioară, care permite evaluarea exactă a leziunii și biopsierea, atunci când este vorba de un UG. În cazurile complicate cu hemoragie digestivă superioară permite manevrele hemostatice și evaluarea riscului de resângerare conform clasificării Forrest, esențială pentru a ghida tratamentul. Ulcerele active din stadiile Forrest Ia și Ib prezintă cel mai mare risc de resângerare și necesită tratament endoscopic prompt.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial include toate afecțiunile care au ca simptom dominant durerea de etaj abdominal superior și anume neoplasmul gastric, gastrita erozivă (diagnosticate prin EDS), precum și pancreatita cronică și litiaza biliară (ecografia abdominală fiind metoda de primă linie pentru diagnostic). Dispepsia funcțională și sindromul de intestin iritabil fiind diagnostice de excludere, în care EDS, gastroscopia, colonoscopia sunt normale. Biopsierea oricărei leziuni suspecte este obligatorie pentru excluderea malignității.

Complicații

Complicațiile ulcerului peptic includ:

Hemoragia digestivă superioară (HDS) este cea mai frecventă complicație, cauzată de erodarea unui vas de la baza ulcerului. Ulcerele gastrice sângerează mai frecvent decât cele duodenale. Semnele de exteriorizare se manifesta prin hematemeza (vărsătura în „zaț de cafea”), melena (scaun negru ca păcura) sau hematochezie (eliminare rectală de sânge parțial

digerat, vișiniu). Uneori semnele de anemie acută hemoragică, precum transpirații reci, tegumente palide, amețeli sau tendința la lipotimie pot preceda semnele de exteriorizare. În hemoragiile severe pot fi prezente semne de șoc hemoragic.

Perforația ulcerului reprezintă cea mai gravă complicație (Fig. 5.3), fiind o urgență chirurgicală. Tabloul clinic este dominat de durere bruscă, intensă, cu sediul inițial epigastric sau paraombilical drept, care se generalizează rapid. La examenul obiectiv este prezentă apărarea (contractura) musculară abdominală, care nu permite palparea profundă ("abdomenul de lemn").

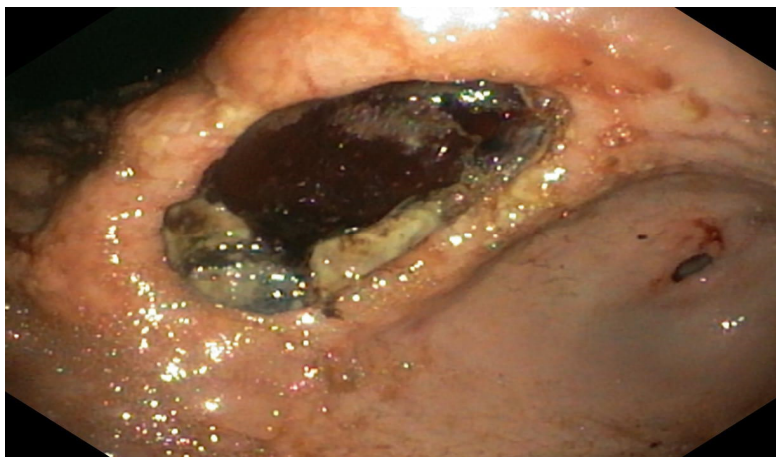


Figura 5.3. Ulcer perforat. Crater ulceros profund cu un cheag de sânge și grăsime peritoneală.

Stenoza pilorică, poate apărea în evoluția ulcerelor juxta-pilorice. Manifestarea tipică sunt vărsăturile incoercibile, cu alimente nedigerate la mai multe ore de la ingestie. Tratamentul este chirurgical sau prin dilatare endoscopică cu balonaș.

Evoluție și prognostic

Evoluția naturală a ulcerului peptic a fost complet schimbată de tratamentul infecției cu *Helicobacter Pylori*. Înainte de acesta, boală ulceroasă era caracterizată prin recurență, cu pusee dureroase alternând cu perioade asimptomatice, eradicarea HP prevenind recurențele în proporție de 90%. Prognosticul este dictat de apariția complicațiilor și de comorbidități. La individul tânăr, chiar cu complicații la diagnostic, prognosticul este bun, în schimb boala ulceroasă la vârstnic, cu comorbidități cardio-vasculare, este predispusă la complicații de tip hemoragic sau perforație datorită consumului de AINS și medicație antiagregantă sau anticoagulantă.

Tratament

Tratament igienico-dietetic. Nu există dovezi în favoarea dietelor excesiv de restrictive, mai ales în epoca antisecretoarelor moderne, extrem de potente. Renunțarea la fumat, alcool și evitarea condimentelor accelerează vindecarea. În puseu, se recomandă totuși o dietă care evită alimentele acide, iuți sau piperate, băuturile carbogazoase și sucurile de fructe. La pacienții cu ulcer activ se interzice consumul de aspirina, AINS și corticoizi.

Tratament medicamentos. Include următoarele clase de medicamente:

Antiacide – cu rol de medicație simptomatică, reduc simptomele dureroase prin neutralizarea excesului de acid. Sunt cel mai vechi tratament utilizat în boala ulceroasă și includ variate combinații de hidroxid de aluminiu și de magneziu, carbonat de calciu și de magneziu (Maalox, Almagel, Dicarbocalm, etc).

Protectoare ale mucoasei gastrice – cu rol mai ales în UG, când se poate adăuga la tratament Sucralfat 4g/zi, în 4 prize. Este vorba de o sucroză polisulfatată de aluminiu care favorizează cicatrizarea prin legarea sărurilor biliare și a pepsina și prin stimularea secreției de prostaglandine.

Antisecretoarele au rolul de a inhiba secreția clorhidropeptică. Există doua clase majore de antisecretoare: Inhibitorii pompei de protoni (IPP) – cea mai potentă clasă, și antagoniștii receptorilor histaminici H2 – primii care au apărut pe piață, revoluționând tratamentul bolii ulceroase.

1. Inhibitorii pompei de protoni. Primul reprezentant al clasei este omeprazolul, cunoscut sub variate denumiri comerciale (Losec, Omeran, Omez, Antra, Ultop), doza uzuală fiind de 40 mg/zi. Alți IPP sunt pantoprazolul (Controloc) 40 mg/zi, lansoprazolul (Lanzul, Lanzap) 30 mg/zi, rabeprazolul (Pariet, Relitaz) 20mg/zi, esomeprazolul (Nexium, Helides, etc) 40mg/zi.

Tratamentul cu IPP este foarte eficace, ameliorând rapid simptomele dureroase. De aceea, IPP sunt terapia de elecție a ulcerului activ. Durata terapiei antisecretoare va fi de 6-8 săptămâni (6 în UG și 8 în UD), care este durata de vindecare a leziunii ulcerate. În cazul unui ulcer superficial tratamentul poate fi mai scurt, dar dacă a existat o complicație de tipul HDS, tratamentul va fi spre durata maximă recomandată.

În cazul unei hemoragii ulceroase care a necesitat tratament endoscopic, tratamentul va începe prin administrare intravenoasă (de exemplu Omeprazol 80 mg în bolus, urmat de perfuzie continuă de 8 mg/h timp de 72 de ore, apoi IPP oral până la termenul estimat pentru cicatrizarea ulcerului (6-8 săptămâni). Administrarea în perfuzie continuă este necesară pentru menținerea pH-ului intragastric peste 4, sub această valoare nu se poate forma cheagul de fibrină necesar hemostazei fiziologice.

2. Antagoniștii receptorilor histaminici H2. Efectul lor antisecretor se realizează prin blocarea competitivă a receptorilor H2 care antrenează scăderea concentrației de AMP ciclic intracelular și reducerea secreției gastrice acide. Exemple: cimetidina – primul reprezentant al clasei, în prezent puțin utilizat, ranitidina – doza uzuală 300 mg/zi, famotidina (Quamatel) doza uzuală fiind 40 mg/zi, nizatidina (Axid) – 300 mg/zi și roxatidina. Durata de administrare este tot 6-8 săptămâni.

Tratamentul de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori*. Este o etapă esențială în tratamentul ulcerului peptic, în scopul prevenirii recurenței ulcerului și a complicațiilor asociate. De-a lungul anilor tratamentul de eradicare a evoluat datorită apariția rezistenței microbiene la diferitele antibiotice administrate. Colective de experți revizuiesc periodic datele de rezistență și publică recomandări de tratament – Consensurile Maastricht. Oricum principul tratamentului este asocierea unui IPP cu două sau trei antibiotice. După finalizarea

tratamentului este obligatorie verificarea eradicării fie prin test respirator fie prin determinarea Ag fecal HP. În caz de eșec se trece la scheme de linia a doua, repetarea aceleiași scheme fiind inutilă.

Consensul Maastricht III publicat în 2007 recomanda ca primă linie de tratament tripla asociere între un IPP, administrat în doză standard de două ori pe zi (omeprazol 2x20 mg/zi, sau pantoprazol 2x20 mg/zi, sau esomeprazol 2x20 mg/zi) în asociere cu amoxicilină 2x1000 mg/zi și metronidazol 2x500 mg sau claritromicină 2x500mg/zi, timp de 7- 14 zile (schemele OAM, respectiv OAC). Schemele de linia a doua includeau Levofloxacin în loc de Metronidazol/Claritromicină. Ținând cont de uzul crescut de antibiotice în ultimii ani, s-a constatat o scădere a ratelor de răspuns la aceste scheme clasice, consensul fiind revizuit în repetate rânduri. Un progres a fost adăugarea la tripla terapie a Bismutului subcitrlic în doză de 2x240 mg/zi.

În România, o țară considerată a avea o prevalență mare a rezistenței la Claritromicină și Metronidazol, recomandările Consensului Maastricht VI din 2022, schemele de tratament al infecției sunt:

- Tratament de primă linie – cvadrupla terapie cu Omeprazol 2x20 mg/zi + Subcitrlic de Bismut 2x240 mg/zi + Metronidazol 3x500 mg/zi + Tetraciclină 3x500 mg/zi timp de 14 zile
- Tratament de linia a 2-a - triplă sau cvadrupla terapie (incluzând bismut) bazată pe Levofloxacin, cu doză dublă de IPP Omeprazol 2x40 mg/zi + Levofloxacin 2x500 mg/zi + Amoxicilină 2x1000 mg/zi ± Subcitrlic de Bismut 2x240 mg/zi.

Un lucru important este a nu se confunda tratamentul bolii ulceroase (cu IPP timp de 6-8 săptămâni), cu tratamentul infecției HP (asocierea IPP cu antibiotice timp de 10-14 zile). Dacă infecția HP este diagnosticată concomitent cu un ulcer, după tratamentul de eradicare se poate continua trat cu IPP pentru vindecarea ulcerului. Dacă infecția cu HP este diagnosticată în afara unui puseu ulceros, 10-14 zile de tratament cu asociere de IPP și antibiotic, cu sau fără bismut sunt suficiente pentru tratamentul infecției.

În caz de eșec al primelor două linii de tratament se pot folosi alte strategii terapeutice, cu administrarea de Rifabutină în loc de Metronidazol/Claritromicină, terapia secvențială (se începe tratamentul cu asociere de IPP și un antibiotic timp de 7-10 zile, urmat de 7-10 zile cu asocierea de IPP și alt antibiotic), terapia hibridă (IPP + Amoxicilină timp de 14 zile, în ultimele 7 zile de tratament cu asocierea metronidazol și claritromicină). Idealul în caz de eșec al terapiei este însă tratamentul după realizarea unei culturi cu antibiogramă sau după un test molecular.

Tratamentul endoscopic. Este esențial pentru gestionarea ulcerului hemoragic.

- *Hemostaza endoscopică:* este indicată în hemoragiile digestive superioare ulceroase stadiile *Forrest Ia, Ib și IIa (Tabel 5.I)*, folosind metode termice (electrocoagulare cu sondă bipolară) și mecanice (clipuri hemostatice). Ca metodă adjuvantă se folosește injectarea de adrenalină 1:10.000 este, în combinație cu o altă metodă de hemostază, pentru oprirea hemoragiilor. Mai multe detalii în capitolul dedicat hemoragiilor digestive superioare.

Tabel 5.I. Clasificarea Forrest a ulcerelor hemoragice:

Clasificare Forrest	Elemente endoscopice	Riscul de resângere
Forrest Ia	Sângere arterială în jet	80-90%
Forrest Ib	Sângere „în pânză” (Fig. 5.4)	10-30%
Forrest IIa	Vas vizibil nesângerând	50-60%
Forrest IIb	Cheag aderent	25-35%
Forrest IIc	Baza ulcerului cu hematină (neagră) (Fig. 5.5)	0-8%
Forrest III	Baza ulcerului curată	0-2%



Figura 5.4. Ulcer bulbar Forrest IB-
hemostază endoscopică – aplicare
de hemoclip



Figura 5.5. Ulcer gastric antral
Forrest IIC

Clasificarea Forrest este esențială pentru a evalua riscul de resângere și pentru a ghida tratamentul endoscopic și medical. Pacienții cu ulcer Forrest Ia și Ib și IIa necesită intervenție imediată pentru a reduce riscul de mortalitate asociat hemoragiei recurente.

Tratamentul angiografic. Este rar utilizat și rezervat cazurilor de HDS la care tratamentul endoscopic a eșuat.

Tratamentul chirurgical. Este indicat pentru pacienții cu HDS la care toate celelalte metode au eșuat sau în cazul ulcerului perforat sau stenozelor ulceroase.

De reținut

- Ulcerul peptic este o întrerupere circumscrisă, unică sau multiplă a continuității mucoasei gastrice sau/și duodenale, care depășește musculara mucoasei, însoțite de o reacție inflamatorie și fibroasă.

- Este frecvent asociat cu infecția cu *Helicobacter pylori* (HP) și consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

- Apariția ulcerului gastric și duodenal se datorează dezechilibrului dintre factorii de agresiune și cei de apărare a mucoasei.

- Tabloul clinic include durere epigastrică, de obicei durere surdă, continuă, accentuată de consumul de alimente acide. Uneori este prezenta ritmicitatea – relația cu mesele, (foamea dureroasă în UD). O parte din pacienții cu ulcer sunt *asimptomatici*, iar în alte cazuri debutul simptomatologiei se face direct *printr-o complicație* cum ar fi hemoragia (mai ales la consumatorii de AINS).

- Diagnosticul pornește de la tabloul clinic, este confirmat endoscopic și include obligatoriu testarea pentru infecția cu *Helicobacter pylori* și investigarea unui posibil consum de AINS.

- Diagnosticul infecției cu HP se face prin teste directe (presupun endoscopie cu biopsie – testul ureazei, examen histopatologic) sau prin teste indirecte (test respirator, determinarea Ac anti HP din ser, determinarea Ag fecal HP).

- Diagnosticul diferențial se face cu toate cauzele de durere epigastrică,

- Principalele complicații ale bolii ulceroase sunt hemoragia, perforația, stenoza.

- Tratamentul medicamentos al bolii ulceroase include antisecretoare - fie inhibitori de pompa de protoni (esomeprazol, pantoprazol, omeprazol, rabeprazol) cu o durată de 4-6 săptămâni; fie inhibitori H₂, care sunt însă mai puțin potenți (nizatidină, ranitidină, famotidină).

- Tratarea infecției cu HP conform ghidurilor în vigoare (cvadruplă sau triplă terapie) urmată de verificarea eradicării prin test respirator sau test fecal sunt obligatorii.

- Boala ulceroasă complicată cu hemoragie beneficiază de tratament endoscopic (aplicare de hemoclipuri, termocoagulare, injectare de adrenalina) asociat cu tratament injectabil cu IPP (Omeprazol bolus de 80 mg, urmat de perfuzie continuă 8 mg/oră, 72 de ore).

6. DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ

Definiție

Dispepsia funcțională (DF) este o afecțiune fără substrat organic, caracterizată printr-o simptomatologie localizată în abdomenul superior, având ca manifestări durerile epigastrice, plenitudinea, balonarea sau disconfortul. Este o afecțiune cronică recurentă, fără complicații, dar cu impact semnificativ asupra calității vieții, fiind considerată o tulburare funcțională digestivă.

Epidemiologie

Dispepsia funcțională este cea mai frecventă tulburare gastro-duodenală funcțională, afectând calitatea vieții, productivitatea și crescând cheltuielile medicale, cu o prevalență globală între 4,8% și 7,2%. Este mai frecventă la femei și adulții tineri, fiind asociată cu sindromul de intestin iritabil, boala de reflux gastro-esofagian și factori de risc precum infecțiile gastrointestinale acute și anxietatea.

Aproximativ 70-80% din pacienții ce se adresează medicului gastroenterolog au o simptomatologie situată în abdomenul superior, dar explorările moderne nu pot pune în evidență prezența unor leziuni organice (ulcer gastro-duodenal, neoplasm gastric, litiază biliară, pancreatită cronică etc.). Acești bolnavi sunt cei încadrați ca având dispepsie funcțională, adică fără un substrat organic. Restul de 20-30% din pacienții cu simptomatologie abdominală superioară au o dispepsie organică (leziuni organice care generează suferința).

Fiziopatologie

Există numeroase aspecte insuficient elucidate privind etiopatogenia suferinței funcționale în etajul abdominal superior. Printre mecanismele cunoscute se numără rolul *Helicobacter Pylori* sau al statusului hipersecretor la cazurile cu simptome cvasi-ulceroase; la cei cu simptome de tip balonare se incriminează o tulburare de evacuare gastrică (dismotilitate) sau chiar tulburări de percepție senzorială digestivă - pacientul percepe ca anormală o cantitate obișnuită de gaz de la nivelul tubului digestiv.

Dispepsia funcțională implică o perturbare a interacțiunii intestin-creier și poate fi cauzată de mecanisme precum dismotilitatea, hipersenzitivitatea viscerală, inflamația mucosală de grad scăzut, afectarea microbiotei intestinale sau procesarea alterată la nivelul sistemului nervos central. Depresia și anxietatea joacă de asemenea un rol important.

Morfopatologie

Din punct de vedere morfopatologic, DF nu determină anomalii structurale evidente. Endoscopia și biopsiile gastrice sunt, în general, normale. Astfel, investigațiile morfopatologice confirmă caracterul funcțional al bolii și exclud alte patologii cu substrat organic.

Tablou clinic

Diagnosticul clinic pornește de la o simptomatologie epigastrică mai mult sau mai puțin zgomotoasă, dar la care lipsesc pierderea ponderală, hemoragia digestivă sau anemia (considerate semne de alarmă - în prezența acestora trebuie să ne gândim la o afecțiune organică). Tipul de simptome care predomină va permite încadrarea în una din formele de dispepsie.

Tablou biologic

Analizele de laborator se efectuează pentru excluderea anemiei (hemoleucograma, feritina, sideremie) și a inflamației (PCR). Se recomandă testarea infecției cu *Helicobacter Pylori*. Prezența sau absența infecției nu exclude diagnosticul de DF, dar testarea este obligatorie la pacienții cu dispepsie. La pacienții dispeptici la care eradicarea infecției cu HP nu ameliorează simptomele pentru o perioadă de peste 6-12 luni sunt considerați ca având dispepsie funcțională.

Paraclinic

Diagnosticul paraclinic constă dintr-o serie de explorări care vor demonstra absența leziunilor organice. Se începe cu o ecografie abdominală care va demonstra un colecist fără calculi, un pancreas de aspect normal, un ficat fără modificări. Endoscopia digestivă superioară va evidenția un esofag, stomac și duoden normale. Colonoscopia, efectuată atunci când are indicație, nu va releva modificări colonice. Deci caracterul funcțional al dispepsiei va fi demonstrat prin absența leziunilor organice. Trebuie precizat că utilizarea bariu pasaj-ului nu permite un diagnostic de dispepsie funcțională, deoarece ulcerele gastro-duodenale superficiale nu pot fi evidențiate prin această metodă.

Diagnostic pozitiv

DF se definește pe baza a 3 criterii:

1. *Prezența simptomelor de etaj abdominal superior*: plentitudine post-prandială, sațietate precoce, durere epigastrică, care apar după ingestia de alimente, dar și în absența alimentației.

2. *Evoluție cronică, recurentă, cu afectarea calității vieții*. Simptomele trebuie să fie prezente 3 zile pe săptămână în ultimele 3 luni și cu debut în urmă cu 6 luni.

3. *Absența leziunilor organice, sistemice sau metabolice* care să explice simptomele la investigațiile de rutină (inclusiv endoscopia digestivă superioară).

Dispepsia funcțională cuprinde:

- *sindromul de distress postprandial (postprandial distress syndrome, PDS)* - în care simptomele apar predominant postprandial, ca disconfort. Mecanismul principal de apariție ar fi dismotilitatea gastrică.

- *sindromul durerii epigastrice (epigastric pain syndrome, ESP)* - cu simptome de tip ulceros. Mecanismul principal de acțiune ar fi hipersensibilitatea viscerală.

Criteriile diagnostice pentru Sindromul de distres postprandial (PDS) și sindromul durerii epigastrice sunt redate în Tabelul 6.I.

Tabelul 6.I. Criterii de diagnostic în dispepsia funcțională

	Simptome de diagnostic	Criteriul temporal	Simptome asociate	Criterii de excludere
Sindromul de distres postprandial (PDS)	- Plenitudine postprandială - Sațietate postprandială precoce - Intensitatea este suficientă pentru a afecta activitățile uzuale sau ingerarea unui prânz mediu.	3 zile/săptămână în ultimele 3 luni, cu debut de 6 luni	-durere/arsură epigastrică, balonare, eructații, greață -pirozisul nu este un simptom tipic, dar poate coexista cu DF -vărsăturile se încadrează în alte tulburări funcționale -simptomele ameliorate de eliminarea de gaze sau fecale nu fac parte din DF	-absența leziunilor organice, sistemice sau metabolice care să explice simptomele la investigațiile de rutină (inclusiv endoscopia digestivă superioară).
Sindromul durerii epigastrice (ESP)	- Durere epigastrică și/ sau - Arsură epigastrică - Intensitatea durerii este suficientă pentru a influența activitățile uzuale. - Simptomele pot fi produse de ingestia de alimente, pot fi ameliorate de alimente, sau pot apărea pe nemâncate.	3 zile/săptămână în ultimele 3 luni, cu debut de 6 luni	- meteorism de etaj abdominal superior postprandial, eructații, greață; - vărsăturile persistente sugerează alt sindrom funcțional - pirozisul nu este un sindrom dispeptic, dar poate coexista - durerea epigastrică nu este de tip biliar - simptomele ameliorate de eliminarea de gaze/fecale nu fac parte din DF	-absența leziunilor organice, sistemice sau metabolice care să explice simptomele la investigațiile de rutină (inclusiv endoscopia digestivă superioară).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al dispepsiei funcționale trebuie făcut cu toate leziunile organice ale etajului abdominal superior (esofagita de reflux, neoplasmul esofagian, acalazia, ulcerul gastro-duodenal, gastrita cronică, neoplasmul gastric, limfomul gastric, pancreatita acută sau cronică, litiaza biliară etc.). De asemenea, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu o altă entitate funcțională, dar cu localizare în abdomenul inferior, și anume colonul iritabil (caracterizat prin tulburări de tranzit, balonare, senzație de scaun incomplet, disconfort în abdomenul inferior etc.). Sunt autori care includ dispepsia funcțională și colonul iritabil în aceeași entitate - "tubul digestiv iritabil".

Evoluție, complicații, prognostic

Dispepsia funcțională evoluează fără complicații organice. Evoluția dispepsiei funcționale este favorabilă, cu perioade mai bune și mai puțin bune, legate în general de alimentație, stres etc. Prognosticul acestei boli este favorabil.

Tratament

1. Tratamentul igienico-dietetic - presupune adoptarea unui stil de viață sănătos și conștientizarea de către pacient a faptului că este vorba de o patologie benignă, dar recurentă. Se recomandă consumul a 5 mese pe zi (3 mese principale și 2 gustări) la ore regulate, cu un regim alimentar personalizat, fără restricții excesive. Este indicat să se evite AINS, consumul excesiv de alcool, tutun și cafea.

2. Tratament medicamentos.

- *Eradicarea infecției cu HP* poate determina dispariția simptomelor la o parte din pacienți cu DF, fără a se putea ști dinainte care dintre aceștia vor răspunde. Sindromul dispeptic poate fi atribuit gastritei cu HP (dispepsia asociată infecției) dacă eradicarea HP duce la amendarea susținută a simptomelor, pentru peste 6-12 luni.

- *Medicația antisecretoare* cu IPP (inhibitori de pompă de protoni – de exemplu Esomeprazol 20-40 mg/zi) și anti-H2 (blocați H2 histaminici – de exemplu ranitidină 300 mg/zi, sau famotidină 20-40 mg/zi) se administrează în perioadele cu simptome. Sunt ineficiente la cei cu PDS, dar de elecție la cei cu EPS.

- *Prokineticele* cum sunt Metoclopramidul sau Motilium se administrează înainte de mesele principale. Se preferă domperionul (Motilium), deoarece are mai puține efecte secundare (nu dă somnolență sau manifestări extrapiramidale). Prokineticele sunt eficiente la cei cu DF tip PDS. Debridatul (maleat de trimebutină) accelerează golirea gastrică, stimulează eliberarea de motilin și are un posibil rol antimicrobian.

- Se pot administra de asemenea *fermenți digestivi* la mese (Digestal, Mezymbio forte, Festal, Creon, etc.) sau *absorbanți ai gazelor intestinale*, cum este simeticonul (Espumisan, Sab-simplex) sau cărbunele medicinal.

- *Medicamentele psihotrope, antidepresivele* - se folosesc ca tratament de linia a 2-a (Levosulpiride, Amitriptyline, Mirtazapine).

De reținut

- DF este o afecțiune frecventă, fără substrat organic, caracterizată printr-o simptomatologie localizată în abdomenul superior, având ca manifestări durerile epigastrice, plenitudinea, balonarea sau disconfortul în etajul abdominal superior.
- Diagnosticul este unul clinic, testele biologice și paraclinice fiind folosite pentru excluderea bolilor organice.
- Evoluția este îndelungată, cu perioade de acutizare și perioade de acalmie, fără complicații organice, dar afectând calitatea vieții pacienților.
- Tratamentul medicamentos este simptomatic, axat pe antisecretoare în sindromul durerii epigastrice și pe prokinetice în distresul postprandial. Tratamentul dietetic poate ameliora simptomatologia.

7. CANCERUL GASTRIC

Definiție

Cancerul gastric este definit ca o tumoră malignă ce ia naștere din celulele epiteliale ale mucoasei gastrice. Se poate manifesta prin invazie locală, extensie către structurile adiacente și metastaze îndepărtate în ganglionii limfatici, ficat, plămâni sau peritoneu. Din punct de vedere clinic, boala poate avea o evoluție lentă sau agresivă, în funcție de tipul histologic și de stadiul la diagnostic.

Epidemiologie

Cancerul gastric este a cincea cauză de cancer la nivel mondial și a treia cauză de deces prin cancer. Incidența sa variază semnificativ între regiuni, fiind deosebit de ridicată în Asia de Est (Japonia, Coreea de Sud), dar scăzută în America de Nord și Africa. Această distribuție geografică reflectă influența factorilor de mediu, stilului de viață și accesului la îngrijiri medicale. Deși incidența globală este în scădere datorită progreselor în prevenție și tratament, cancerul gastric continuă să fie o cauză majoră de mortalitate, mai ales în regiunile cu risc crescut, precum Asia de Est. Boala este mai frecventă la bărbați decât la femei, iar riscul crește odată cu vârsta, fiind cel mai frecvent diagnosticată după vârsta de 60 de ani.

Fiziopatologie

Fiziopatologia cancerului gastric implică o combinație de factori de mediu, genetici și inflamatori. Procesul începe cu gastrita cronică, determinată cel mai adesea de *Helicobacter pylori*, care induce inflamație persistentă. Aceasta evoluează spre gastrită atrofică, metaplazie intestinală și displazie epitelială, culminând cu dezvoltarea adenocarcinomului gastric.

Factori de risc majori pentru cancerul gastric sunt:

- *Infecția cu Helicobacter pylori*. Este cel mai important factor de risc pentru adenocarcinomul gastric, în special infecția cu HP CagA-pozitiv. Infecția cronică determină gastrită atrofică, metaplazie intestinală și, în final, transformare malignă. OMS consideră HP un oncogen de gradul I.

- *Dieta* cu un aport crescut de alimente conservate prin sărare, afumare sau adaus de nitriți este asociat cu un risc crescut.

- *Fumatul* crește semnificativ riscul de cancer gastric, mai ales la fumătorii cronici.

- *Factori genetici*. Mutațiile genei CDH1 sunt implicate în cancerul gastric difuz ereditar.

Boala este mai frecventă la bărbați decât la femei, iar riscul crește odată cu vârsta, fiind cel mai frecvent diagnosticată după vârsta de 60 de ani.

Afecțiuni gastrice predispozante. Mai multe afecțiuni gastrice cronice sunt asociate cu un risc crescut de cancer gastric.

- *Gastrita atrofică*. Pierderea progresivă a celulelor glandulare gastrice contribuie la metaplazia intestinală, cu risc de displazie și transformare malignă.

- *Anemia megaloblastică (pernicioasă)* este asociată cu gastrita atrofică autoimună și deficiența de vitamina B12, crește riscul de transformare malignă.
- *Esofagul Barrett* determinat de boala severă de reflux gastro-esofagian poate conduce la metaplazia Barrett în zona de tranziție eso-gastrică.
- *Sindromul Zollinger-Ellison*. Hipersecreția de gastrină determină o stimulare excesivă a celulelor gastrice parietale, favorizând carcinogeneza.
- *Rezecția gastrică* la mai mult de 10-15 ani postoperator, mecanismul fiziopatologic probabil fiind inflamația cronică determinată de refluxul cronic de suc intestinal.
- *Gastrita cu pliuri gigantice Menetrier*.
- *Polipii gastrici*, mai ales asociați cu displazie.

Mecanismele fiziopatologice implicate în carcinogeneză sunt reprezentate de:

- *Inflamația cronică* - Citokinele pro-inflamatorii și stresul oxidativ contribuie la lezarea ADN-ului celular și la instabilitate genomică.
- *Alterări genetice* - Instabilitatea microsateliților și mutațiile genei *p53* sunt frecvente.
- *Factori de mediu* - Dieta bogată în nitriți și consumul de alcool intensifică procesul carcinogenetic.

Morfopatologie

Cancerul gastric prezintă variații importante din punct de vedere macroscopic și histologic.

Macroscopic. Din punct de vedere macroscopic se descriu cancerul gastric

- *protruziv (polipoid)* – aspectul endoscopic fiind de tumoră care proemină în lumenul gastric, este aspectul cel mai tipic, dar necesită confirmare bioptică.
- *ulcerativ* – cu aspect endoscopic de ulcer profund cu margini neregulate și fund infiltrativ. Cu toate acestea diagnosticul nu poate fi pus numai endoscopic, biopsia fiind obligatorie.
- *infiltrativ (linitis plastica)* – în care are loc o îngroșare difuză a peretelui gastric, caracteristică adenocarcinomului difuz. Aspectul mucoasei la endoscopie este cvasinormal, însă stomacul este mai rigid, mai puțin distensibil la insuflație, ecografia transabdominală și metodele de imagistică secțională evidențiind un perete gastric gros și destructurat.

Microscopic. Adenocarcinomul este cel mai frecvent întâlnit tip de cancer gastric, fiind responsabil pentru peste 90% din cazuri. Alte tipuri includ limfomul gastric, tumorile stromale gastrointestinale (GIST) și carcinoamele scuamoase.

În funcție de aspectul histopatologic microscopic, adenocarcinomul gastric se clasifică în două tipuri: intestinal și difuz (Clasificarea histologică Lauren).

- *Tipul intestinal* - Tumori bine diferențiate, frecvent asociate cu metaplazia intestinală. Apare mai des la vârstnici și are o legătură strânsă cu factorii de mediu. Aspectul endoscopic este polipoid sau ulcerat, metastazează în principal în ficat și are un prognostic ceva mai bun decât tipul difuz.

- *Tipul difuz* - Tumori slab diferențiate, cu invazie extensivă în peretele gastric (linitis plastica) și margini slab definite. Este mai frecvent la femei tinere, asociat cu predispoziția genetică. Metastazează precoce peritoneal și are prognostic sever.

Cancerul gastric incipient

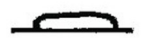
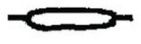
Cancerul gastric incipient (CGI) reprezintă o formă timpurie a cancerului gastric, definită prin prezența tumorii limitate la mucoasă și/sau submucoasă, indiferent de prezența sau absența metastazelor ganglionare. Această formă de cancer este deosebit de importantă deoarece are un prognostic semnificativ mai bun comparativ cu formele avansate ale bolii.

CGI este mai frecvent diagnosticat în țările cu programe avansate de screening, precum Japonia și Coreea de Sud, datorită utilizării pe scară largă a endoscopiei digestive superioare. Factorii de risc includ infecția cu *Helicobacter pylori*, dieta bogată în alimente afumate, sărate sau conservate prin nitrați, consumul de alcool și fumatul, istoricul familial de cancer gastric și condițiile premaligne, cum ar fi metaplazia intestinală sau gastrita atrofică. Manifestările clinice sunt adesea nespecifice, incluzând dispepsie persistentă, durere epigastrică vagă, anemie feriprivă și scădere ponderală inexplicabilă.

Diagnosticul se bazează pe endoscopie digestivă superioară cu biopsii multiple, cromoendoscopie și endomicroscopie laser confocală pentru îmbunătățirea identificării leziunilor suspecte, precum și pe examenul histopatologic, care determină tipul histologic conform clasificării Lauren. Tratamentul are drept scop rezecția completă a tumorii și poate include rezecția endoscopică, prin disecție endoscopică submucoasă (ESD) sau mucosectomie endoscopică (EMR), sau gastrectomia parțială ori totală cu limfadenectomie, indicată în cazurile cu risc crescut de metastaze ganglionare. Prognosticul este excelent în cazul diagnosticării precoce, cu rate de supraviețuire la 5 ani care depășesc 90% după tratamentul adecvat. Monitorizarea postoperatorie este esențială pentru detectarea recurențelor sau a leziunilor metacronice. Creșterea gradului de conștientizare și implementarea screeningului endoscopic în populațiile cu risc ridicat pot contribui la reducerea mortalității prin cancer gastric.

Clasificarea Paris (Tabelul 7.1) reprezintă un sistem utilizat pentru descrierea și clasificarea leziunilor superficiale ale tractului digestiv, inclusiv a polipilor gastrici. Aceasta are un rol esențial în evaluarea riscului de malignitate și în ghidarea deciziei terapeutice, fiind adoptată pe scară largă în endoscopia modernă.

Tabelul 7. I. Clasificarea Paris a polipilor gastrici

Aspect endoscopic	Clasificare Paris	Reprezentare schematica	Descriere
Leziuni protruzive	-Ip		Polipi pediculați
	-Ips		Polipi subpediculați
	-Is		Polipi sesili
Leziuni superficiale	-IIa		Elevare plată a mucoasei
	-IIb		Modificare plată a mucoasei
	-IIc		Leziune cu ușoară depresiune
Leziuni excavate	-III		Leziune cu depresiune profundă cu risc mare de malignitate

Clasificarea Paris joacă un rol fundamental în managementul polipilor gastrici, având implicații directe asupra deciziei terapeutice:

- **Leziunile Ip, Ips și Is** sunt cel mai frecvent benigne (ex. polipi hiperplastici, adenomatoși) și sunt adesea rezecate endoscopic.
- **Leziunile II și III** sunt mai frecvent asociate cu displazie severă sau adenocarcinom precoce, necesitând tehnici avansate precum rezecția endoscopică mucosală (EMR) sau rezecția endoscopică submucoasă (ESD).
- Identificarea corectă a tipului de leziune permite un tratament personalizat, reducând riscul de complicații și îmbunătățind prognosticul pacienților.

Prin urmare, utilizarea sistematică a clasificării Paris în endoscopia digestivă contribuie la o mai bună stratificare a riscului și la optimizarea strategiilor terapeutice în cazul polipilor gastrici.

Tablou clinic

Această boală are o evoluție tăcută, cu simptome inițiale nespecifice, ceea ce întârzie diagnosticul și permite progresia bolii, diagnosticul fiind pus adesea în stadii avansate.

Printre *simptomele frecvente* se numără dispepsie persistentă, mai ales după mese, greață, vărsăturile și inapetența, uneori cu aversiune pentru carne, scăderea ponderală inexplicabilă, oboseală și paloare, asociate cu anemia feriprivă.

Semnele de alarmă care impun efectuarea EDS sunt anemia feriprivă, dispepsia care nu mai cedează la medicația obișnuită, inapetența selectivă pentru carne, scăderea ponderală involuntară.

Semnele în stadii avansate sunt cel mai frecvent legate de complicații. Printre acestea se numără hemoragia digestivă superioară (manifestată prin hematemeză sau/și melenă), adenopatia Virchow (ganglion supraclavicular stâng palpabil, prin metastazare ganglionară), tumora Krukenberg (metastaze ovariene), ascită carcinomatoasă (datorată diseminării peritoneale).

Investigații paraclinice

Diagnosticul cancerului gastric necesită o abordare multidisciplinară, incluzând endoscopie, imagistică și evaluare biologică și histologică.

- *Analize biologice* pot aduce informații valoroase despre statusul pacientului și pot orienta diagnosticul și stadializarea. *Hemograma* poate releva anemie feriprivă - cel mai frecvent semn biologic asociat cancerului gastric, indicând pierderi cronice de sânge din tractul gastrointestinal; precum și trombocitoză care apare frecvent în context paraneoplazic și poate sugera o boală avansată. Dintre *testele biochimice* cele mai frecvente modificări sunt hipoalbuminemia - Indicativă pentru malnutriție sau pierdere proteică prin peretele gastric afectat; valori crescute ale fosfatazei alcaline, care sugerează prezența metastazelor osoase sau hepatice; creșterea bilirubinei și a transaminazelor – sugestive pentru prezența metastazelor hepatice extinse. Semnele de *inflamație sistemică* sunt VSH și proteina C-reactivă (CRP) crescute - indicative pentru inflamație cronică și/sau răspuns paraneoplazic. *Markerii tumorali* evaluați sunt antigenul carcinoembrionar (CEA) - utilizat pentru monitorizarea răspunsului la tratament și detectarea recidivei, precum și CA 19-9 și CA 72-4 - marcatori cu sensibilitate moderată, folosiți adesea în combinație pentru monitorizare.

- *Endoscopia digestivă superioară* este metoda de elecție, permițând vizualizarea directă a tumorii (Fig. 7.1) și prelevarea biopsiilor multiple.

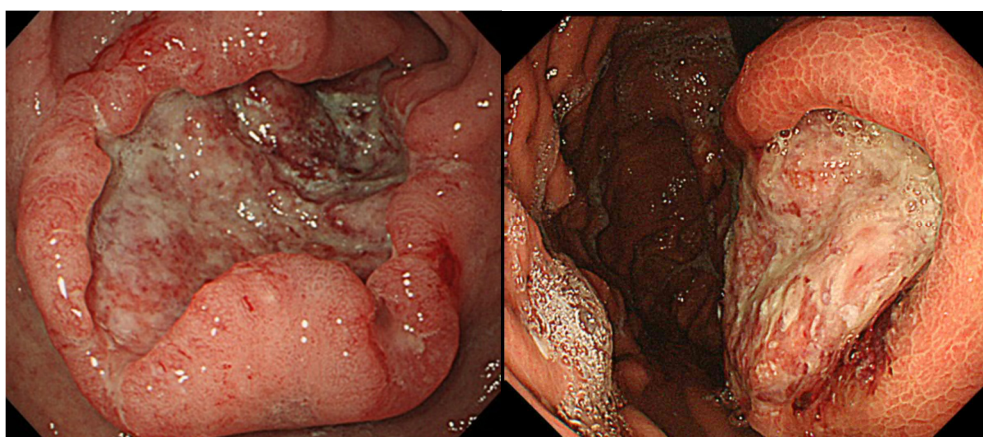


Fig. 7.1. Aspecte endoscopice ale cancerului gastric. Stânga- Tumoră gastrică antrală ulcerată. Dreapta – Tumoră gastrică ulcerată situată la nivelul micii curburii.

- *Metode imagistice*. Ecografia transabdominală poate evidenția îngroșarea și destructurarea peretelui gastric, eventualele metastaze hepatice și ganglionare, ascita carcinomatoasă. Tomografia computerizată cu contrast (CT) sau RMN cu contrast permit

evaluarea extensiei loco-regionale și a metastazelor, fiind indispensabile pentru o stadializare corectă. Ecoendoscopia – este extrem de importantă în cancerul incipient, oferind informații despre invazia peretelui gastric și a ganglionilor limfatici perigastrici.

Diagnostic pozitiv

Integrarea datelor clinice, biologice, endoscopice cu investigațiile imagistice și histologice contribuie la un diagnostic complet și precis. Diagnosticul de certitudine necesită confirmare histologică (Fig. 7.2).

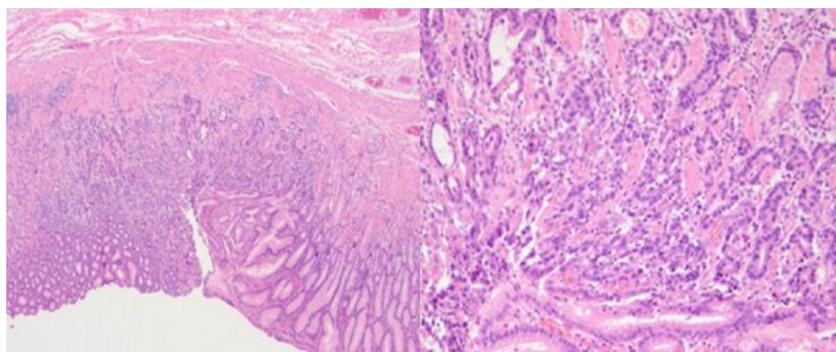


Fig. 7. 2. Caracteristici histologice ale adenocarcinomului gastric (Colorație Hematoxilină Eozină). Stânga - Adenocarcinom gastric limitat la stratul mucos ($\times 40$). Dreapta - Prezintă glande tubulare distorsionate, formate din celule epiteliale cu nucleu atipici, sugerând un adenocarcinom de tip intestinal conform clasificării Lauren ($\times 100$).

Parte a diagnosticului pozitiv este obligatorie stadializarea bolii, clasificarea în sistem TNM (Tumora, Noduli, Metastaze) care este esențială pentru planul terapeutic și prognostic (Tabel 7.II).

Tabelul 7.II. Stadializarea cTNM pentru cancerul gastric

Stadializare cTNM	Descriere
T1	Invazie limitată la mucoasă sau submucoasă
T2	Invazie în stratul muscular propriu
T3	Invazie în seroasă, fără atingerea organelor adiacente
T4a	Invazie în seroasă, cu afectarea organelor adiacente
T4b	Invazie extinsă în structuri și organe vecine
N0	Fără metastaze ganglionare
N1	1-2 ganglioni afectați
N2	3-6 ganglioni afectați
N3	Peste 7 ganglioni afectați
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță prezente

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al cancerului gastric se bazează în principal pe EDS cu biopsie și include: *ulcerul gastric* – endoscopic acest are margini nete, spre deosebire de cancerul ulcerat, la care marginile sunt burjonate, însă diferențierea se face prin biopsii multiple; *limfom gastric* - necesită imunohistochimie pentru confirmare; *tumorile stromale gastrointestinale (GIST)* – apar frecvent ca tumori submucoase (mucoasă de acoperire normală sau cu "ulcerație de decubit", necesită biopsie cu imunohistochimie și identificarea markerului c-KIT).

Complicații

Cancerul gastric poate cauza *hemoragii acute sau cronice* – care pot duce la anemie severă; *obstrucție gastrică* – mai frecventă în tumorile antrale, tabloul clinic fiind dominat de fenomene de insuficiență evacuatorie gastrică; *aparitia metastazelor* la distanță, afectând frecvent ficatul, plămânii și peritoneul; *perforație* – cu tablou clinic de peritonită acută, o urgență chirurgicală.

Evoluție și prognostic

Prognosticul cancerului gastric este strâns legat de stadiul la diagnostic și de tipul histologic. Pacienții cu cancer gastric precoce au o rată de supraviețuire la 5 ani de peste 70%, în timp ce formele avansate au o rată de sub 20%. Screening-ul și diagnosticul precoce sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului.

Tratament

Tratamentul cancerului gastric implică o abordare multimodală, adaptată la stadiul bolii și caracteristicile pacientului. Tratamentul cu intenție curativă este posibil în cazurile depistate precoce, însă în stadiile tardive este posibil numai tratament paliativ, cu scopul prelungirii supraviețuirii și ameliorării calității vieții.

1. Tratamentul chirurgical. Chirurgia reprezintă tratamentul de bază pentru cancerul gastric localizat. Intervenția chirurgicală este recomandată pentru stadiul T1, noneligibil pentru rezeecție endoscopică și pentru stadiile T1b – T3, asociat cu chimioterapie perioperatorie (pre- și post operatorie).

În funcție de localizarea și extinderea tumorii pot fi efectuate următoarele tipuri de intervenții: *gastrectomia subtotală* - indicată în tumorile localizate antral; *gastrectomia totală* - necesară în tumorile extinse sau localizate proximal, la nivelul corpului gastric; *gastrectomie cu limfadenectomie extinsă* - se realizează pentru a îndepărta ganglionii limfatici afectați și a reduce riscul de recidivă.

În stadiile avansate clinic, fără metastaze evidente, se recomandă efectuarea laparotomiei exploratorii, în 50 – 60 % din cazuri pacienții pot fi nerezecabili, având carcinomatoză peritoneală, greu de evidențiat prin metode imagistice dacă nu este însoțită de ascită.

În stadiile avansate, cu metastaze, chirurgia cu scop curativ nu se poate realiza, însă poate fi utilizată pentru managementul complicațiilor, cum ar fi obstrucția gastrică și sângerarea, precum și paliativ, pentru reducerea masei tumorale. Se poate folosi și radioterapia cu polichimioterapie cu reducerea până la 50 % a masei tumorale și prelungirea speranței de viață.

2. Chimioterapie. Regimurile chimioterapice frecvent utilizate includ combinații pe bază de fluorouracil, cisplatină și taxani. Chimioterapia poate fi administrată cu scop *neoadjuvant*, pentru reducerea dimensiunii tumorii înainte de intervenția chirurgicală; *adjuvant*, după chirurgie, pentru a elimina celulele tumorale reziduale și a preveni recidiva; *paliativ*, în cazurile de boală avansată, pentru prelungirea supraviețuirii și controlul simptomelor.

3. Radioterapie este utilizată rar ca tratament unic, dar poate fi combinată cu chimioterapia adjuvantă - pentru îmbunătățirea controlului local după chirurgie sau poate fi efectuată în scop paliativ - pentru reducerea durerii cauzate de metastaze sau de tumori voluminoase.

4. Tratamentul endoscopic este indicat în stadiile incipiente de cancer gastric, când leziunile sunt limitate la mucoasă sau submucoasă, fără invazie ganglionară. Tehnicile utilizate includ *rezeckia endoscopică a mucoasei (EMR)* - o metodă minim invazivă care permite excizia completă a leziunilor precanceroase sau a cancerului precoce și *disecția endoscopică submucoasă (ESD)*- care permite excizia în bloc a leziunilor mai extinse sau mai profunde decât cele tratabile prin EMR. Aceste tehnici sunt preferate datorită caracterului lor curativ și a riscului redus de complicații comparativ cu chirurgia tradițională.

5. Imunoterapie. În ultimii ani, imunoterapia a devenit o opțiune promițătoare pentru cancerul gastric avansat. Inhibitorii PD-1 (de exemplu, nivolumab) au demonstrat eficacitate în anumite cazuri de boală metastatică.

6. Terapia paliativă este indicată în cazurile avansate, are ca scop ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții. *Protezarea endoscopică* – este utilizată în tumorile antrale inoperabile care determina obstrucție gastrică cu insuficiență evacuatorie. *Gestionarea durerii* – este obligatorie pentru calitatea vieții, se face progresiv, începând cu analgice obișnuite de tip algocalmin, paracetamol, până la analgezice opioide. *Nutriția enterală* – prin plasarea unei gastrostome sau jejunostome, dacă alimentația orală nu este posibilă. Această abordare integrată oferă pacienților cea mai bună șansă de control al bolii, îmbunătățind în același timp calitatea vieții.

Profilaxie și screening în populația cu risc crescut

Screening-ul pentru cancerul gastric este esențial în regiunile cu incidență ridicată, cum ar fi Asia de Est. Endoscopia digestivă superioară este metoda principală utilizată pentru detectarea precoce a leziunilor precanceroase sau a cancerului gastric precoce. Populațiile care beneficiază cel mai mult de screening includ persoanele peste 40-50 de ani, mai ales în

regiunile cu risc ridicat; pacienții cu antecedente de gastrită atrofică severă sau metaplazie intestinală; persoanele cu istoric familial de cancer gastric; pacienții cu infecție cunoscută cu *Helicobacter pylori*. Screening-ul regulat poate îmbunătăți semnificativ prognosticul, deoarece permite diagnosticarea în stadii incipiente, când tratamentul curativ este mai eficient.

Dintre măsurile profilactice sunt de menționat eradicarea infecției cu HP, oprirea fumatului, evitarea alimentelor conservate prin afumare, sărare, dietă bogată în verdețuri, antioxidanți.

De reținut

- Cancerul gastric este o patologie neoplazică frecventă, a cincea cauză de cancer la nivel mondial și a treia cauză de deces prin cancer.
- Printre afecțiunile predispozante se numără: gastrita atrofică, anemia megaloblastică, esofagul Barrett, sindromul Zollinger-Ellison, rezecția gastrică la mai mult de 10-15 ani postoperator, gastrita cu pliuri gigantice Menetrier, polipii gastrici, mai ales asociați cu displazie.
- Tabloul clinic la debut este adesea șters, cu scăderea apetitului, inapetență selectivă pentru carne, anemia, scăderea ponderală fiind semne majore de alarmă.
- Diagnosticul pozitiv implică obligatoriu endoscopie cu biopsie, precum și stadializare în vederea tratamentului optim.
- Tratamentul trebuie să fie multidisciplinar, în funcție de stadiul bolii și tipul celular, ideală fiind rezecția chirurgicală asociată tratamentului oncologic.

8. BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Definiție

Bolile inflamatorii intestinale (BII) sunt afecțiuni cronice ce se caracterizează prin inflamație la nivelul tractului gastrointestinal. Cele două forme majore de BII sunt **Boala Crohn (BC)** - care poate afecta orice segment al tubului digestiv și **Colita ulcerativă (CU)** – în care inflamația interesează rectul și se poate extinde proximal la nivelul colonului fără a depăși valva ileo-cecală.

În 10% din cazuri, trăsăturile CU și BC se suprapun, istoricul bolii, aspectul endoscopic, histopatologic și radiologic nu permit diferențierea între CU, BC sau alte forme de colite (**colita nedeterminată**).

Colita microscopică este o altă formă de boală inflamatorie intestinală cronică în care diagnosticul este stabilit histopatologic la pacienți cu diaree apoasă cronică și colonoscopie normală (absența macroscopică a inflamației). Colita microscopică cuprinde două entități: *colita limfocitară* și *colita colagenă*.

Epidemiologie

Incidența BII prezintă variabilitate geografică, fiind crescută în țările industrializate: Europa de Nord, Marea Britanie și America de Nord. În România CU predomină în zona de nord-est, în timp ce în sud și vest BC este mai frecventă.

Atât rasa cât și etnia influențează incidența și prevalența BII. Astfel, în America de Nord, prevalența BC este mai scăzută la rasa hispanică și asiatică comparativ cu rasa albă. Evreii sunt cei mai predispuși la BII decât alte grupuri etnice. Incidența crește cu migrația populației din zone cu risc scăzut către cele cu risc crescut, iar în ceea ce privește distribuția pe sexe este aproximativ egală, cu o ușoară preponderență a sexului masculin în CU.

Debutul BII la vârste tinere este asociat cu forme de boală extinse și mai agresive comparativ cu boala apărută la pacienții vârstnici care, în general, sunt forme moderate de boală, cu puține acutizări și necesitate de intervenții chirurgicale.

Etiopatogenie

Etiopatogenia BII este incomplet elucidată și presupune interacțiunea dintre mai mulți cofactori: predispoziția genetică individuală, factorii de mediu și microbiota intestinală, cu inițierea și întreținerea unui răspuns imun anormal al gazdei.

1. Factorii genetici. CU și BC sunt boli poligenice complexe, istoricul familial pozitiv fiind cel mai mare factor de risc independent pentru dezvoltarea BII. Astfel, până la 1 din 5 pacienți cu BC și 1 din 6 pacienții cu CU au rude de gradul I cu BII. Ratele de concordanță pentru gemenii monoziгоți și dizigoți pentru BC sunt 20-50% și, respectiv, 10%.

2. Factorii de mediu și alți factori de risc sunt responsabili pentru creșterea prevalenței BII în țările dezvoltate. Dintre aceștia îi menționăm pe următorii:

- *dieta* săracă în fibre și bogată în alimente procesate, cu un conținut ridicat de carbohidrați și grăsimi, alimentația insuficientă la sân.

- *fumatul* are un efect protector în cazul CU, spre deosebire de BC. Fumatul, activ sau pasiv, pare să conducă, printr-un mecanism incomplet elucidat, la forme de boală mai ușoare în CU, reducând necesitatea intervențiilor chirurgicale. În BC fumatul are rol în exacerbare a bolii și crește riscul de recurență după intervenții chirurgicale.

- *utilizarea AINS* este corelată cu debutul BII dar și cu perioadele de acutizare.

- *igiena excesivă*, care limitează expunerea intestinului la antigeni în copilărie, reprezintă un alt factor de risc.

- *factori psihologici* cum sunt stresul cronic, depresia, cresc riscul de recidivă la pacienții cu BII în remisiune.

- *apendicectomia* are efect protector pentru CU, dar nu și pentru BC.

3. Microbiota intestinală intervine în mecanismele reglatorii care mențin echilibrul între toleranța imunologică a gazdei și stimulii permanenți proveniți de la flora existentă și produșii metabolici ai acesteia. Microbiota intestinală individuală este determinată de factori genetici și de factori externi. La pacienții cu BII aceasta suferă modificări cantitative și calitative, cu rol în perpetuarea inflamației. Mecanismele posibile prin care microbiota intestinală intervine în etiopatogeneza BII sunt: disbioza intestinală (diminuarea și modificarea diversității microbiotei); organisme patogene specifice (*Escherichia coli*, *Mycobacterium paratuberculosis* - MAP); antigene bacteriene; barieră chimică deficitară sau scăderea defensinelor intestinale (scăderea α defensinei-1) și afectarea funcției de barieră a mucoasei.

4. Factorii imunologici – sistemul imun intestinal. Sistemul imun mucos normal are capacitatea de a recunoaște imunogenii la care are toleranță și de a-i respinge pe ceilalți. Acest lucru se realizează printr-o fină balanță între mecanismele proinflamatorii și cele antiinflamatorii. Celulele epiteliale intestinale au capacitatea de a produce citokine prin intermediul activării macrofagelor. Aceste citokine proinflamatorii sunt TNF alfa (tumor necrosing factor), inter-leukinele IL-1, IL-6, IL-8 etc. La mecanismul imun participă, de asemenea, și limfocitele.

Deși tabloul celor două afecțiuni se aseamăna adesea, uneori chiar suprapunându-se, totuși, ele au destul de multe deosebiri și de aceea le vom trata separat.

COLITA ULCERATIVĂ (CU)

Definiție

CU este o boală inflamatorie intestinală caracterizată prin episoade recurente de diaree cu mucus și sânge, alternând cu perioade de acalmie. Termenul tradițional de *rectocolită ulcero-hemoragică* ilustrează extensia bolii (inflamația interesează obligatoriu rectul și se poate extinde proximal la nivelul colonului până la nivelul valvei ileo-cecale), aspectele clinice și endoscopice (rectoragii, ulcerații, prezența sângelui în lumen). Actualmente, termenul folosit în literatura de specialitate este de *colită ulcerativă* (în engleză – ulcerative colitis).

Morfopatologie

Macroscopic mucoasa recto-colonică este eritematoasă, sângerează ușor (este friabilă), cu ulcerații superficiale, cu pierderea desenului vascular tipic, acoperită de mucus și puroi. Aspectul tipic este de "mucoasă care plânge sânge". În formele cronice apare aspectul de pseudopolipi inflamatorii.

Microscopic se evidențiază inflamație superficială limitată la mucoasă, infiltrat inflamator cu polimorfonucleare la nivelul mucoasei, prezența abceselor criptice, a exulcerațiilor, depleție celulelor caliciforme.

Tablou clinic

Tabloul clinic în CU este corelat cu extensia bolii și severitatea inflamației, fiind dominat de *rectoragii, diaree cu mucus, sânge și puroi*. CU poate debuta acut, mimând o enterocolită infecțioasă, sau insidios. În formele joase (proctite), rectoragia poate fi unicul simptom sau se poate asocia cu *tenesme rectale, proctalgii, urgență la defecație, până la incontinență fecală*. În formele extinse, sângele amestecat cu materiile fecale se asociază cu emisia de mucus și puroi. Diareea este atât diurnă cât și nocturnă, cu peste 6 emisii/24 de ore în formele severe.

Durerile abdominale nu sunt caracteristice CU, dar poate să apară disconfort, jenă sau crampe abdominale cu localizare în abdomenul inferior. Prezența durerilor abdominale intense, semnifică de regulă apariția unei complicații precum megacolonul toxic sau perforația.

Manifestările generale includ astenie, anorexie, scădere ponderală, febră, frison, iar la copii apar întârzieri în creștere.

Manifestările extraintestinale pot să apară atât în CU, cât și în BC, acestea pot fi concomitente, pot preceda sau succeda diagnosticului de BII. Principalele manifestări extraintestinale ale BII sunt sintetizate în Tabelul 8.1.

Examenul obiectiv poate fi normal, eventual abdomen ușor destins și sensibil la palpare pe cadrul colic, meteorism, semne ale manifestărilor extraintestinale asociate. Tușeul rectal poate fi dureros și evidențiază sânge și mucus pe degetul examiner. În formele fulminante de CU abdomenul este destins, dureros la palpare, cu abolirea zgomotelor hidro-aerice și manifestări sistemice (tahicardie, tahipnee, hipotensiune arterială, deshidratare).

Tabelul 8.I. Manifestări extraintestinale la pacienții cu BII.

Manifestări oculare	- uveită - episclerită - sclerită
Manifestări articulare – cele mai comune	- artropatia tip I (pauciarticulară) - artropatia tip II (poliarticulară) - artralgia - spondilita anchilozantă - sacroileita - durere inflamatorie vertebrală
Manifestări cutanate	- eritem nodos - pyoderma gangrenosum
Manifestări hepato-biliare	- colangita sclerozantă primitivă cu evoluție spre ciroză hepatică - ficat gras non-alcoolic - hepatită cronică - litiază
Manifestări trombo-embolice	- tromboze venoase
Alte manifestări extraintestinale cardiovasculare, neurologice, pulmonare, urogenitale - rare	- cardiopatie ischemică, AVC, BPOC, litiază renală, etc.

Tablou biologic

- *Testele biochimice* și hematologice pot pune în evidență la pacienții în puseu prezența anemiei de tip feripriv, cu hipocromie și sideremie scăzută, leucocitoză, trombocitoză, hipoalbuminemie prin pierdere, sindrom inflamator prezent (proteina C reactivă crescută, VSH-ul crescut, fibrinogen crescut).

- *Testele serologice* pot releva anticorpi perinucleari anti-citoplasmă neutrofilică (pANCA) pozitivi și anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) negativi.

- *Testele de scaun* sunt necesare pentru a exclude o cauză infecțioasă. Astfel se vor efectua coprocultura, testare pentru toxina A și B Clostridium difficile, examen coproparazitologic. *Calprotectina fecală* crescută exprimă inflamația la nivel intestinal fiind utilă și pentru monitorizarea tratamentului.

Paraclinic

- *Endoscopia digestivă inferioară - colonoscopia cu prelevarea de biopsii multiple din mucoasă* este utilă pentru diagnosticul pozitiv și diferențial, apreciază extensia și activitatea bolii, are rol în monitorizarea terapiei, în diagnosticul displaziei și al cancerului colo-rectal. *Tipice pentru CU sunt afectarea obligatorie a rectului (recto-colită) și caracterul continuu al leziunilor endoscopice.* De aceea, efectuând o simplă rectoscopie, diagnosticul poate fi sugerat macroscopic, urmând a fi apoi confirmat biptic.

În puseu, aspectul endoscopic este tipic de mucoasă care “plânge sânge”. Mucoasa este friabilă, cu ulcerări superficiale, cu eritem difuz, cu pierderea desenului vascular tipic, acoperită de mucus și puroi (Fig. 8.1, 8.2).

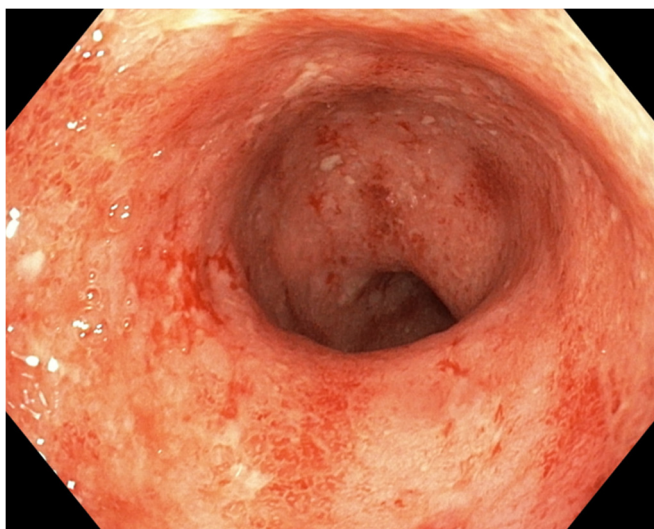


Figura 8.1. Aspectul endoscopic în CU (eritem difuz, ulcerări superficiale, mucoasă friabilă).

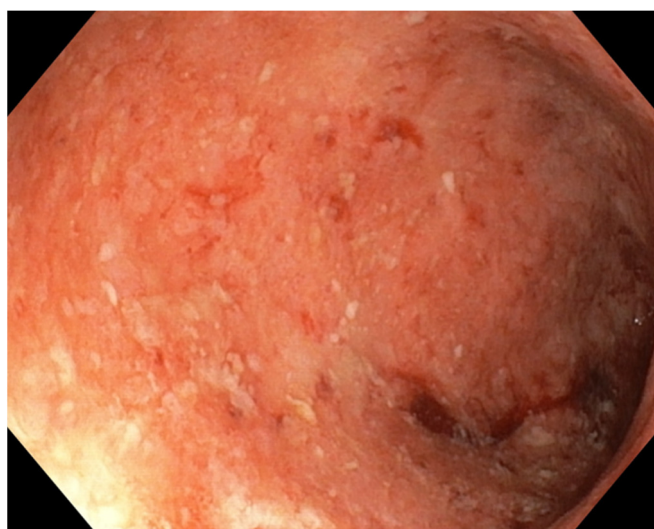


Figura 8.2. Aspectul endoscopic în CU (eritem difuz, ulcerări superficiale, desen vascular șters).

În formele cronice apare aspectul de pseudopolipi inflamatori. În timpul remisiunii, aspectul este diferit, deoarece fragilitatea mucoasei este mai redusă, eventual persistând sângerarea la atingerea cu endoscopul. Mucoasa are un desen vascular șters sau absent, și pot fi prezenți pseudopolipi.

Efectuarea colonoscopiei totale este obligatorie pentru *evaluarea extinderii*. De multe ori, în fața unui puseu sever de rectocolită, începem explorarea cu o simplă rectoscopie, care ne pune diagnosticul endoscopic, urmând ca ulterior, când apare o ameliorare clinică să

realizăm colonoscopia totală, pentru stabilirea exactă a extensiei, evitând astfel riscul crescut de perforație într-o CU severă.

- *Biopsia* din mucoasa recto-colonică este obligatorie pentru diagnostic, ea demonstrând infiltrat inflamator cu polimorfonucleare limitat la mucoasă, prezența abceselor criptice, a exulcerațiilor. Biopsia permite și aprecierea severității leziunilor.

- *Ecografia transabdominală* este utilă în evaluarea extensiei în faza acută a bolii, atunci când colonoscopia poate avea un risc crescut de perforație. În mod normal, peretele colonic are maximum 3-4 mm la examinarea ecografică transabdominală. Se va urmări ecografic traseul colonului și se va evalua lungimea segmentului afectat -perete colonic mai gros de 5 mm (cel mai adesea având 7-10 mm grosime) (Fig. 8.3), putându-se astfel aprecia destul de bine extensia colonică. Aprecierea ecografică transabdominală a modificărilor colonului necesită însă un ecografist cu o bună experiență în acest domeniu.

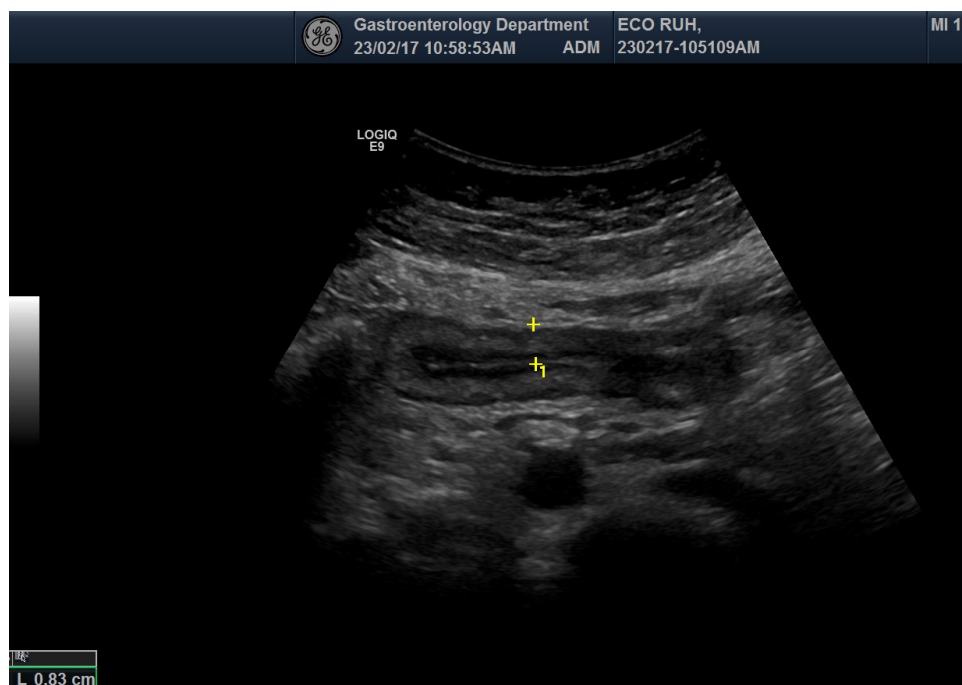


Figura 8.3. Colită ulcerativă. Ecografie transabdominală – colon descendent cu perete îngroșat.

- *Radiografia abdominală simplă* evidențiază complicațiile: perforația (pneumoperitoneu) și megacolonul toxic (dilatarea lumenului colonului transvers peste 6 cm). Clisma baritată și-a pierdut utilitatea în algoritmul diagnostic. În formele cronice, irigografia va releva un aspect granular al mucoasei afectate, pseudopolipii inflamatori, pierderea haustrațiilor colonice normale, cu apariția unui aspect tubular al colonului.

Diagnosticul pozitiv se face prin coroborarea datelor clinice (diaree, rectoragii, dureri abdominale), cu cele biologice (sindrom inflamator, anemie), colonoscopice și histologice. Diagnosticul pozitiv include forma clinică, extensia și severitatea bolii.

1. Forme clinice.

- Din punct de vedere **clinico-evolutiv**, CU se poate prezenta ca și

- *Forma fulminantă* (puseu acut sever cu durată sub 6 luni);
- *Forma cronică intermitentă* (cu episoade acute, pe fondul unor remisiuni aproape complete sau chiar complete);
- *Forma cronică continuă* (mai rară, dar în creștere în ultima perioadă, în care boala nu are semne de remisiune).
- Un puseu izolat, cu vindecare definitivă după tratament, fără recidivă.

- Din punct de vedere al **severității**, clasificarea bolii se face după numărul de scaune și după intensitatea semnelor clinice (clasificarea Trulove - Witts – Tabel 8.II). Astfel, se descriu forme ușoare, medii și severe.

- *forma ușoară* prezintă până la 4 scaune/zi, cu doar puțin sânge și mucus, starea generală este bună, fără febră sau denutriție, iar anemia este discretă;
- *forma moderată*, cu 4-6 scaune/zi, anemie, subfebrilități;
- *forma severă* cu peste 6 scaune/zi, febră peste 38 grade C, anemie și hipoalbuminemie, sânge în cantitate mare în scaun, stare generală proastă.

Tabelul 8.II. Clasificarea Trulove - Witts a CU în funcție de severitate

Parametru/formă	ușoară	moderată	severă
Scaune cu sânge zilnic	<4	2-4, < 6	≥ 6
Puls	< 90/min	≤ 90/min	> 90/min sau
Temperatură	< 37,5°C	≤37,8° c	> 37,8°C sau
Hb	> 11,5 g%	≥ 10,5 g%	< 10,5 g% sau
VSH	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h sau
PCR	Normal	≤30 mg/L	> 30 mg/L

- După **localizare**, există mai multe forme:

- *proctita sau proctosigmoidita* (localizare rectală sau rectosigmoidiană);
- *colita stângă* (afectare până la unghiul splenic);
- *colita extensivă* care include și *pancolita* (afectarea întregului colon). În pancolite unii pacienți pot prezenta *ileită de reflux* ("backwash ileitis") prin extinderea inflamației de la nivelul cecului.

Diagnostic diferențial se va face cu următoarele patologii:

- *boala Crohn*, în care tabloul clinic este dominat de diaree și dureri abdominale, scădere ponderală, abcese, fistule, stenoze. Endoscopic leziunile au caracter discontinuu și pot afecta orice segment al tubului digestiv. Histologic inflamația este transmurală și se caracterizează prin infiltrat limfocitar și granuloame.

- *dizenteria bacteriană sau alte colite infecțioase* (Salmonella, Shigella, Entamoeba histolitica, Campylobacter etc.) diagnosticul se stabilește prin coprocultură, tehnici imunoenzimatică, biopsie de mucoasă, etc. infecția cu *Clostridium difficile* (*colita pseudomembranoasă*) se asociază frecvent și trebuie exclusă în orice puseu de activitate. Diagnosticul se pune prin evidențierea toxinei Clostridium în examenul de scaun. Tratamentul se face de primă linie cu Metronidazol, iar în caz de insucces cu vancomicină oral (7-10 zile). Există și cazuri mortale, la bolnavi cu co-morbidități severe. La cazurile cu recădere există indicația de transplant fecal, care ar diminua riscurile de recidivă. Orice exacerbare a bolii sub tratament imunosupresiv necesită excluderea *infecției cu Citomegalovirus* (examen histopatologic).

- *cancerul colo-rectal* se exclude prin colonoscopie cu biopsie și examen histopatologic.
- *colita ischemică* – diagnostic endoscopic și biotic (localizare segmentară, de obicei în colonul descendent), la un pacient vârstnic, cu patologie aterosclerotică asociată.
- *colita de iradiere* – istoric de iradiere abdominală terapeutică.
- *colita microscopică (colagena sau limfocitară)* – diaree apoasă (dar fără emisie de sânge), la care aspectul endoscopic este normal, dar biopsia va releva prezența unei benzi colagene submucoase sau a unui infiltrat bogat limfocitar.
- *colita nedeterminată* – o boală inflamatorie intestinală la care nu putem preciza de la început dacă este BC sau CU.
- *sindromul de intestin iritabil* - nu prezintă rectoragii, scădere ponderală, iar tabloul biologic și colonoscopic este normal.

Complicațiile

- *megacolonul toxic* sau dilatația acută toxică a colonului - apare de obicei în formele severe, pancolice (radiografia abdominală pe gol evidențiază colonul dilatat peste 6 cm în contextul semnelor de toxicitate sistemică – febră, tahicardie, leucocitoză, hipotensiune, tulburări hidro-electrolitice).
- *perforația colonică* cu tablou clinic de abdomen acut, radiografia abdomen pe gol sau computer tomografia evidențiază pneumoperitoneu.
- *hemoragia digestivă inferioară masivă* cu anemie severă;
- *stenoze intestinale* - rare, în general în forme cronice cu evoluție lungă ;
- *cancer colo-rectal* – pacienții cu CU au risc crescut de a dezvolta cancer, de obicei după o evoluție de peste 10 ani, mai ales în formele pancolice.

Evoluție și prognostic

Evoluția CU este sub forma unor episoade de acutizare, cu durată variabilă, de obicei săptămâni sau luni, urmată de remisiune. Există mai multe criterii de apreciere a severității bolii, în practica curentă cel mai des utilizat fiind scorul Truelove - Witts (Tabel 8.II). Mortalitatea pacienților cu CU este similară populației generale, cu excepția celor cu colită severă sau vârstă peste 60 de ani în momentul diagnosticului. Riscul de cancer colo-rectal este de 2 ori mai mare comparativ cu populația generală.

Tratament

Scopul tratamentului în BII este inducerea și menținerea remisiunii clinice.

1. Regim igienico-dietetic. Regimul alimentar în puseu va fi unul de cruțare digestivă, cu evitarea laptelui și a lactatelor (smântâna, brânzeturi fermentate), a legumelor și fructelor crude, a dulciurilor concentrate. În puseele deosebit de grave se poate apela la nutriția parenterală pentru câteva zile.

2. Tratamentul medicamentos include următoarele clase de medicamente :

- *Aminosalicilații* au efect antiinflamator, fiind utilizați în inducerea și menținerea remisiunii în CU. Preparatele sunt reprezentate de Salazopirină și Mesalazină (aceasta din urmă fiind metabolitul activ al celei dintâi, preparat non-sulfat 5-ASA - Salofalk, Pentasa, Asacol), disponibile sub formă de tablete 500 mg sau preparate topice (supozitoare, clisme) pentru tratamentul formelor distale. Doza este 3-4 g/zi, minim 6 luni.

- *Corticosteroizii* (prednison, medrol pentru administrare p.o.; solumedrol, dexametazonă, hidrocortizon cu administrare i.v.; clisme și spume cu administrare rectală) au multiple efecte antiinflamatorii și imunosupresoare. Prednisonul se administrează de obicei în doze de 40-60 mg/zi (în funcție de sex, greutate corporală, intensitatea puseului). După 4-6 săptămâni dozele se scad cu aproximativ 5-10mg/săptămâna, astfel că după câteva săptămâni, după obținerea remisiunii se poate întrerupe corticoterapia. Corticoizii nu pot fi folosiți ca tratament de întreținere datorită efectelor secundare multiple (sd. Cushing, acnee, hirsutism, hipertensiune arterială, diabet zaharat, osteoporoză, osteonecroză, cataractă, psihoze, obezitate).

- *Imunomodulatorii* sunt utilizați pentru menținerea remisiunii induse de corticosteroizi. Efectul terapeutic se instalează lent (după 1-4 luni). *Azatioprina* (Imuran) este preparatul de elecție, însă prezintă efecte adverse (supresie medulară, hepatită, pancreatită acută, greață, vărsături, diaree, simptome pseudogripale), motiv pentru care în timpul tratamentului este necesară monitorizarea testelor hepatice, pancreatice și a hemoleucogramei. *Ciclosporina* poate fi recomandată în CU severă.

- *Terapia biologică* are rol în inducerea și menținerea remisiunii, precum și în tratamentul manifestărilor extraintestinale. Practic, terapia biologică a revoluționat tratamentul în BII, atât în CU, cât și BC. Principalele efecte secundare ale terapiei anti-TNF sunt: reacțiile alergice, infecțiile și sepsisul. Agenții biologici sunt reprezentați de:

- Clasa de agenți Anti TNF: cu reprezentanții *Infliximab* (cu administrare în perfuzie intravenoasă, cu o doză de inducție de 5 mg/kgc în săptămâna 0, 2, 6, ulterior aceeași doză pentru întreținere, dar cu administrare la 8 săptămâni) și *Adalimumab* (cu administrare subcutanată, doză de inducție fiind 160 mg săptămâna 0; 80 mg săptămâna 2 și tratament de întreținere în doză 40 mg s.c. la 2 săptămâni).
- Clasa de anticorpi anti-integrine: cu reprezentantul *Vedolizumab*, se administrează iv, pentru inducție 300 mg la 0, 2 și 6 săptămâni, ulterior ca 300 mg la interval de 8 săptămâni, ca tratament de întreținere.
- Clasa de inhibitori de Januskinază: cu reprezentantul *Tofacitinib*, cu administrare orală, fiind utilizat în CU pentru tratamentul de inducție în doză de 10 mg x 2/zi în săptămâna 0-8 și pentru menținerea remisiunii doză de 5 mg x 2/zi. Generații mai noi sunt *Upacitinib*, *Filgotinib*.

- Clasa de Anticorpi monoclonali antagonist de interleukine 12 și 23: cu reprezentantul *Ustekinumab*, care are aceleași indicații ca restul terapiilor biologice, doza de inducție fiind de 260-520 mg în funcție de greutatea corporală, doza de menținere fiind de 90 mg s.c la 8 săptămâni. Generații mai noi sunt *Risankizumab*, *Mirikizumab*.
- Inhibitor al moleculei de adeziune intracelulară-1: *Alicaforsen*.
- Agonist al receptorului sfingolipaza 1-fosfat, administrare orală: *Ozanimod*.
- Biosimilarele sunt medicamente cu siguranță, compoziție și eficacitate similară produsului biologic inițial, dar cu un cost mai mic, ceea ce crește accesul pacienților la terapie.

3. Tratamentul în funcție de extensie și activitate

Tratamentul în CU se face în funcție de localizare: proctită, procto-sigmoidită, colită stângă, pancolită (colită extensivă), și de activitatea bolii.

Proctita (localizarea strict rectală), supozitoarele cu 5-ASA (mesalazină) sunt tratamentul de prima linie, se pot adăuga și preparate 5-ASA per os pentru a crește rata de remisiune.

Colita stângă (extensie maximă până la nivelul unghiului splenic), se administrează tratament local cu supozitoare, spumă sau microclisme cu salazopirină sau cu 5-AS) sau cu un corticoid topic (Budesonid) la care se asociază și 5-ASA per os.

Pancolita - se administrează tratament cu Mesalazină (5-ASA) 3-4 g/zi sau Salazopirină 4-6 g/zi, se pot asocia și clisme cu 5-ASA.

În puseele severe se începe cu alimentație parenterală, cu reechilibrare hidro-electrolitică, cu corticoterapie ca tratament de atac, administrat de obicei i.v., în doze de 250-500 mg hemisuccinat de hidrocortizon/zi (apoi Prednison oral, maxim 1 mg/kg corp/zi, care se menține până la remisiune clinică, de obicei 4 săptămâni, apoi cu scădere progresivă cu 5-10 mg/săptămână). Se va asocia heparină cu greutate moleculară mică s.c. pentru profilaxia tromboembolismului. În formele toxico-septice se adaugă antibioterapie, în special pentru anaerobi (Metronidazol). În formele severe, care după 3-5 zile de tratament nu răspund la măsurile anterioare, se administrează terapie biologică de salvare cu Infliximab doză de 5 mg/kg/corp la 0, 2 și 6 săptămâni, acest tratament acționează rapid și poate salva pacientul de la o posibilă intervenție chirurgicală. Mai există un tratament alternativ imunosupresor cu Ciclosporina 2-4 mg/kg iv., ulterior p.o. 5-7 mg/kgc.

4. Tratamentul chirurgical poate fi de urgență (în cazul complicațiilor) sau *electiv* (în cazuri necontrolate cu terapia medicamentoasă sau în cele care prezintă displazie sau cancer colo-rectal). Indicațiile pentru intervenție chirurgicală de urgență sunt: megacolonul toxic, perforația sau sângerarea necontrolată terapeutic. Cele mai folosite tehnici chirurgicale sunt proctocolectomia totală cu ileostomă permanentă și proctocolectomia totală cu ileoanastomoză și crearea unui rezervor ileal (pouch) - tehnica preferată. Până la 50% din pacienți dezvoltă complicații postoperatorii ale rezervorului ileal (pouchită), necesitând terapie cu antibiotice, corticosteroizi, anti-TNF.

BOALA CROHN (BC)

Definiție

Boala Crohn (BC) este o BII caracterizată prin inflamație cronică persistentă sau recurentă care poate afecta orice segment al tractului gastrointestinal, cea mai frecventă localizare fiind la nivelul ileonului terminal (ileită) și colonului (ileo-colită). Inflamația din BC are distribuție segmentară ("pe sărite"), asimetrică (leziunile nu sunt circumferențiale) și transmurală (interesează toate straturile peretelui intestinal) și se poate extinde la țesuturile peri-intestinale și ganglionii limfatici sateliți). Astfel, BC evoluează cu complicații intestinale precum stenoze intestinale sau fistule între intestin și organele din vecinătate (entero-enterale, entero-vezicale, entero-vaginale etc.)

Morfopatologie

Macroscopic - modificările tipice sunt inflamația segmentară, ulceratii aftoide și ulcere profunde, de forme și dimensiuni variate, interconectate cel mai frecvent, longitudinale și serpiginoase, care pot forma cu mucoasa edemațiată înconjurătoare aspectul tipic de "piatră de pavaj". Edemul, eritemul, sângerarea spontană și la atingerea cu endoscopul, pseudopolipii inflamatori pot fi întâlnite atât în BC cât și în CU.

Microscopic se evidențiază inflamație transmurală cu distribuție discontinuă, focală a inflamației cronice, cu hiperplazie limfoidă, la 50-60% din cazuri sunt prezente granuloamele – agregate non-cazeificante de celule epiteloidale și celule Langhans.

Tablou clinic

Tabloul clinic poate fi uneori șters sau absent, iar alteori poate fi sugestiv pentru boală. Semnele clinice tipice sunt:

- *digestive* – incluzând diareea, durerile abdominale, sindromul de malabsorbție (în formele neglijate), leziunile perianale (fistule perianale adesea delabrante, tipice pentru această boală).

- *extradigestive* - febră sau subfebrilități, astenie, pierdere ponderală (uneori importantă), artrita, eritem nodos, uveita etc

BC poate debuta insidios sau acut, uneori ca urgență cu durere importantă acută în fosa iliacă dreaptă, mimând o apendicită.

La *examenul obiectiv* se pot decela deshidratare, denutriție, paloare tegumentară (semn de anemie), stare subfebrilă/febrilă, prezența maselor abdominale palpabile, de regulă în fosa iliacă dreaptă. Peste 30% dintre pacienți prezintă manifestări perianale ale BC (skin tag, fisuri, fistule, abcese) motiv pentru care este absolut necesară examinarea regiunii perianale. Tabloul clinic poate fi completat prin prezența manifestărilor extraintestinale (Tabel 8.I).

Tablou biologic

- *Testele biochimice și hematologice* pot pune în evidență prezența anemiei cronice normocrome normocitare, sau prin deficit de fier și/sau folat, anemia megaloblastică prin deficit

de vitamina B12 fiind rară. Sindrom inflamator cu creșterea PCR, VSH, Fibrinogen, leucocitoză și trombocitoză. De asemenea se poate decela hipoalbuminemie, creșterea transaminazelor hepatice.

- *Testele serologice* pot releva anticorpi perinucleari anti-citoplasmă neutrofilică (pANCA) negativi și anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) pozitivi.

- *Testele de scaun* sunt necesare pentru a exclude o cauză infecțioasă. Astfel se vor efectua coprocultura, testare pentru toxina A și B Clostridium difficile, examen coproparazitologic. *Calprotectina fecală* crescută exprimă inflamația la nivel intestinal și este utilă și în monitorizarea tratamentului.

Paraclinic

- *Endoscopia digestivă inferioară - colonoscopia totală cu ileoscopie* și prelevarea de biopsii multiple din mucoasa rectală, colonică și din ileonul terminal. Se pot decela leziuni aftoide, ulcerații adânci, lineare, aspect al mucoasei în “piatră de pavaj” (ulcerațiile din mucoasa inflamată o vor împărți realizând aspectul de pietre de pavaj, cu prezența unor zone de stenoză inflamatorie). Aceste leziuni pot fi găsite în ileonul terminal, colon, dar și în esofag sau duoden.

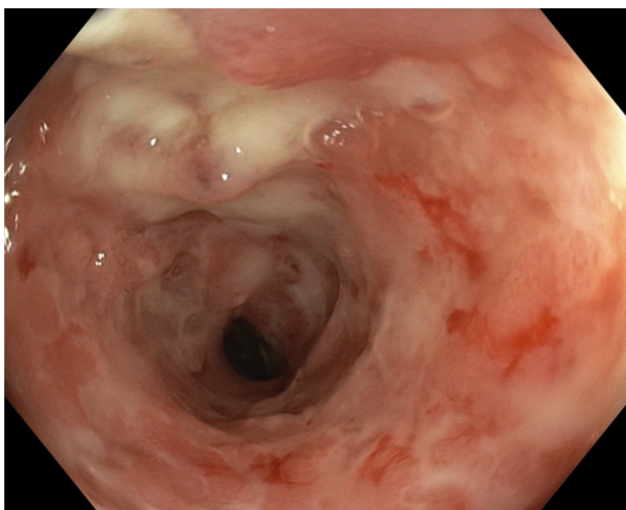


Figura 8.4. BC colonică. Aspect endoscopic (ulcere profunde, edem, stenoză).

- *Endoscopia digestivă superioară* este necesară pentru a exclude afectarea esofagiană sau gastro-duodenală.

- *Biopsia* este obligatorie, ea relevând aspectul inflamator transmural (deosebit de aspectul din CU) de tip granulomatos. Prezența ulcerațiilor profunde, a fibrozei, fistulelor este regula.

- *Examinarea radiologică*, mai puțin fidelă, este utilă acolo unde endoscopia nu este accesibilă. Se poate utiliza irigografia cu reflux ileal, sau enterocлизма (administrare de bariu prin sonda duodenala) pentru a demonstra leziunile ileonului terminal, sau chiar bariu pasaj, cu urmărire la 1,2,3 și 4 ore. Aspectul patologic de “pietre de pavaj” în ileonul terminal, prezența unor zone de stenoză și dilatare supraiacentă, prezența de fistule, sunt caracteristice BC.

- *Ecografia transabdominală* va releva îngroșarea peretelui intestinal în zona de inflamație (Fig. 8.5), putând astfel evalua extinderea zonei afectate. Se pot evalua zonele de stenoza și dilatare, prezența unor eventuale complicații, precum perforația, fistulele. Necesită un examinator dedicat, cu experiență în domeniul ecografiei digestive.

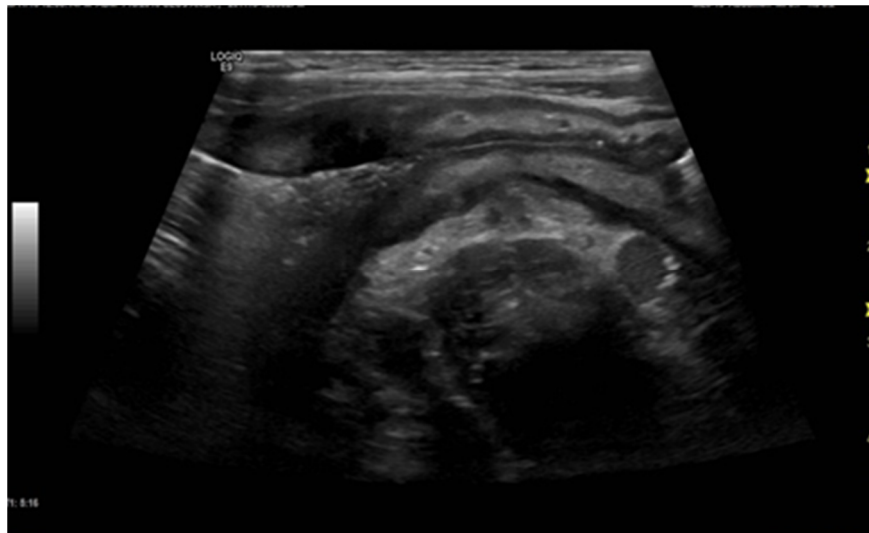


Figura 8.5. Boală Crohn. Ecografie transabdominală - ileon terminal cu perete îngroșat și adenopatii adiacente.

- *EnteroCT sau EnteroRMN* sunt metode moderne care evidențiază afectarea jejuno-ileală, prin demonstrarea îngroșărilor parietale localizate și a modificărilor periluminale.

- *RMN perianală sau ecografia transrectală* pentru evaluarea existenței și traiectului unor eventuale fistule perianale..

- *Videocapsula endoscopică* este o metodă non-invazivă rezervată cazurilor în care explorarea endoscopică a stomacului și duodenului, precum și a colonului, sunt negative, dar există simptome tipice de BC sau modificări radiologice. Nu este indicată folosirea capsulei endoscopice în suspiciunea de stenoză digestivă, din cauza riscului de impactare a acesteia. Enterocapsula poate releva leziuni de mici dimensiuni din zone de intestin subțire altfel neexplorabile.

Diagnosticul pozitiv de BC este fundamentat pe baza criteriilor clinice, radiologice (imagistice), biologice, endoscopice și histologice. Testele genetice sau serologice pot susține diagnosticul, dar nu sunt recomandate în practica clinică de rutină. Diagnosticul complet al BC trebuie să cuprindă localizarea bolii, severitatea puseului inflamator, forma clinico- patologică și prezența complicațiilor.

- În raport cu *localizarea*, se descriu următoarele forme topografice ale BC: *ileo-colonică* (cca. 40% din cazuri), *ileală* - localizată strict la intestinul subțire (30%), *colonică* - localizată strict la colon (25%), localizată la tubul digestiv superior (oro-esofago-gastro-duodenală – cca 8% din cazuri). Aproximativ 1/3 dintre pacienți prezintă BC perianală asociată.

- *Stadializarea bolii* ia în considerare mai mulți parametri, prin a căror însumare se realizează scorul de activitate a bolii: CDAI (Crohn Disease Activity Index – Tabelul 8.III). Acești parametri sunt: numărul de scaune/zi, prezența durerilor abdominale, starea generală, simptomele extradigestive (febra, artrita, uveita, afectare cutanată, fistule/ fisuri/ abcese), folosirea de antidiareice, palparea unei mase abdominale, valoarea hematocritului și pierderea ponderală raportată la greutatea ideală. Pe baza CDAI se apreciază severitatea unui puseu, valori peste 450 sugerând un puseu sever, între 220 și 450 boala moderată până la severă, între 150 și 220 boala ușoară, iar sub 150 remisiunea bolii. Pentru stadializare se mai poate calcula scorul Best.

Tabelul 8. III. Indexul de activitate al bolii Crohn (CDAI)

Variabila	Descriere	Factor de multiplicare
Număr de scaune lichide pe 7 zile	Numărul total de scaune diareice din ultimele 7 zile	x2
Durere abdominală (medie zilnică pe 7 zile)	0 = Fără durere 1 = Ușoară 2 = Moderată 3 = Severă	x5
Stare generală de sănătate (medie zilnică pe 7 zile)	0 = Foarte bine 1 = Bine 2 = Satisfăcător 3 = Rău 4 = Foarte rău	x7
Complicații (1 punct per complicație)	1. Artrită/ artralgie 2. Uveită/ irita 3. Eritem nodos, pyoderma gangrenosum sau stomatita aftoasă 4. Fistule, fisuri, abcese perianale, alte fistule 5. Febră (peste 37,8, peste 7 zile)	x20
Tratament cu opiacee pentru diaree	0 = Nu 1 = Da	x30
Prezența masei abdominale palpabile	0 = Nu 2 = posibilă; 5 = definite	x10
Hematocrit (%)	Diferența față de valoarea standard de 47% la bărbați și 42 % la femei	x6
Greutatea corporală	Procentul deviației greutății corporale față de greutatea standard	x1
Scor total CDAI		

- *Clasificarea Montreal (Viena)* a bolii Crohn ia în considerare vârsta de debut (age - A), localizarea leziunilor (L), și comportamentul bolii (behaviour – B):

A (Age at diagnostic):

- A1 < 16 ani
- A2 17-40 ani
- A3 >40 ani

L (Location):

- L1 ileonul terminal
- L2 colon
- L3 ileo-colon concomitent
- L4 boală izolată la nivelul tractului digestiv superior

B (Behavior):

- B1 forma ne-stenozantă, ne-penetrantă
- B2 forma stenozantă
- B3 forma penetrantă, fistulizantă.
- P – manifestări perianale

Diagnostic diferențial se va face cu următoarele patologii:

- *colita ulcerativă (CU)* - diareea cu sânge predomină în tabloul clinic; endoscopic inflamația interesează obligatoriu rectul și se poate extinde proximal la nivelul colonului, leziunile sunt continue, iar histopatologic inflamația este limitată la mucoasă, cu prezența de abcese criptice etc.

- *colite/enterocolite infecțioase* (Salmonella, Shigella, Entamoeba histolitica, Campylobacter, etc.) diagnosticul se stabilește prin coprocultură, tehnici imunoenzimatic, biopsie de mucoasă, etc. infecția cu Clostridium difficile (colita pseudomembranoasă) se asociază frecvent și trebuie exclusă la orice puseu de activitate. Diagnosticul se pune prin examen de scaun, cu evidențierea toxinei Clostridium. Infecția cu Citomegalovirus (teste serologice și examen histopatologic relevant).

- *cancerul colo-rectal* se exclude prin colonoscopie cu biopsie și examen histopatologic.

- *colita ischemică* – diagnostic endoscopic și biptic (localizare segmentară, de obicei în colonul descendent), la un pacient vârstnic, cu patologie aterosclerotică asociată.

- *colita de iradiere* – istoric de iradiere abdominală terapeutică;

- *colita microscopică* (colagenă sau limfocitară) – diaree apoasă (dar fără emisie de sânge), la care aspectul endoscopic este normal, dar biopsia va releva prezența unei benzi colagene submucoase sau a unui infiltrat bogat limfocitar;

- *colita nedeterminată* – o boală inflamatorie intestinală la care nu putem preciza de la început dacă este BC sau CU.

- *apendicita acută* – tablou clinic de abdomen acut, urgență chirurgicală.

- *tuberculoza intestinală* - febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, test Quantiferon TB pozitiv, context epidemiologic pozitiv, manifestări pulmonare sau peritoneale asociate, histopatologic granulomul cazeos, BAAR prezenți.

- *sindromul de intestin iritabil* - probe inflamatorii sangvine normale, calprotectină fecală normală, absența leziunilor endoscopice.

- *boala celiacă* - serologie pozitivă (ac anti-gliadină, ac anti-transglutaminază), biopsie duodenală cu atrofie vilozitară, absența leziunilor inflamatorii ileocolonice.

Complicații

Complicațiile sunt o regulă a bolii, fiind reprezentate de stenozele intestinale, fistule interne (entero-enterale, entero-colonice, entero-vezicale, entero-vaginale) sau externe (entero-cutanate), perforația, formarea de abcese perilezionale, neoplazice – cancer colorectal, megacolonul toxic (radiografia abdominală pe gol evidențiază colonul dilatat peste 6 cm în contextul semnelor de toxicitate sistemică – febră, tahicardie, leucocitoză, hipotensiune, hipotensiune, tulburări hidro-electrolitice), complicații osoase - osteopenia sau osteoporoza, complicații trombo-embolice - tromboză venoasă profundă, trombembolism pulmonar.

Evoluție și prognostic

Evoluția BC se caracterizează prin perioade de activitate, alternând cu perioade de remisiune clinică. Localizarea BC tinde să rămână stabilă, dar comportamentul clinic se modifică de-a lungul evoluției de la formele inflamatorii necomplicate către forme stenozante, fistulizante și penetrante. Aproximativ 50% dintre pacienți necesită intervenții chirurgicale după 5 ani de evoluție a bolii. Factori de risc asociați cu un prognostic nefavorabil sunt: localizarea ileală/ileo-colică, afectarea extinsă a intestinului subțire, formele severe, afectarea rectală, leziunile perianale, formele stenozante sau penetrante la debut, vârsta tânără la diagnostic (< 20 de ani) și fumatul.

Tratament

Tratamentul în BC are ca scop inducția rapidă și menținerea remisiunii profunde (clinice și endoscopice), vindecarea mucosala, prevenirea complicațiilor și spitalizării, evitarea intervenției chirurgicale și creșterea calității vieții.

1. Regim igienico-dietetic. Regimul alimentar în puseu va fi unul de cruțare digestivă, cu evitarea laptelui și a lactatelor, a legumelor și fructelor crude, a dulciurilor concentrate. În formele moderat-severe se poate apela la nutriția parenterală pentru câteva zile sau enterală (mai des la pacienții pediatrici).

2. Medicamentos.

În **faza acută** a bolii, se începe cu **Prednison** sau Prednisolon, eventual **Hidrocortizon hemisuccinat** dacă este nevoie i.v., în doză de aprox. 30-60 mg/zi, scăzând doza cu 5 mg/săptămâna, astfel că se ajunge la aprox. 10-15 mg/zi după cca. 6-10 săptămâni de tratament. Consolidarea tratamentului de atac cu Prednison se continuă cu **Azatioprină** (Imuran) 2,5mg/kgcorp/zi pe timp îndelungat. Alte preparate imunosupresoare pentru terapia de menținere sunt Mercaptopurina în doză de 1,5 mg/kg/zi sau **Metotrexat** (25mg

1x/săptămână până la obținerea remisiunii și reducere la 15 mg/săptămână). În localizările colonice se poate asocia cu **Mesalazina** 2-3 g/zi. Tratamentul cronic al BC se va efectua cu Imuran (Azatioprina) 2,5mg/kg corp/zi, pe o perioadă îndelungată. Imuranul se începe ca și administrare odată cu corticoterapia, deoarece Azatioprina începe să acționeze după 4-8 săptămâni.

Apariția unui nou corticoid cu acțiune topică locală (**Budesonid**) și cu efecte sistemice minime, a adus ameliorări terapeutice. Se administrează în formele ileale sau ileo-colonice. Doza de atac este de 9 mg/zi, iar cea de întreținere de 3 mg/zi (tablete de 3 mg) (preparate Budenofalk sau Entocort), tratamentul de atac administrându-se pentru maximum 2 luni.

În mod practic, în puseul acut de boală începem terapia cu un corticoid oral (Prednison sau Budesonid), iar terapia de întreținere se face cu Imuran (100-150 mg/zi), care se administrează ani de zile.

În **formele severe** de BC, în special cele fistulizante, se pot indica pentru tratament:

- **Medicația anti-TNF**, preparatele disponibile sunt: **Infliximab**, *inducție* doza 5 mg/kgc in saptamana 0, 2, 6, ulterior aceeași doza *mentinere* la 8 saptamani pe termen lung.

Adalimumab *inducție* doza 160 mg saptamana 0, 80 mg saptamana 2 și *mentinere* doza 40 mg s.c. la 2 saptamani.

- **Anticorpilor monoclonali anti-integrine: Vedolizumab** care se administrează pentru *inducție* 300 mg i.v. la 0, 2 și 6 săptămâni, ulterior ca *menținere* doza 300 mg la interval de 8 săptămâni.

- **Anticorpi monoclonali direcționați împotriva interleukinelor 12 și 23:**

Ustekinumab, *inducție* doza 260 mg până la 520 mg în funcție de greutatea corporală, *menținere* 90 mg s.c la 8 saptamani.

Studii preliminare recente au arătat rezultate promițătoare pentru noi preparate în tratamentul BC active moderat-severe:

- **Anticorp monoclonal direcționat împotriva unității p19 a interleukinei 23 :**

Risankizumab

- **Oligonucleotida anti-sense orală** Mongersen

- **Inhibitori de Janus Kinaza**, administrare orală: Upacitinib; Filgotinib.

Controlul diareei se poate face pe termen scurt cu imodium sau codeină.

3. Tratamentul chirurgical se adresează în special *complicațiilor*, cum ar fi stenozele segmentare sau perforațiile, sau formelor neresponsive la terapia medicamentoasă. Intervențiile pot fi rezecții segmentare cu anastomoză sau, mai rar, colectomia cu anastomoză ileorectală sau panproctocolectomia cu ileostomie (în formele recidivante severe și invalidizante). Uneori se pot tenta procedee endoscopice de recalibrare a stenozelor (dilatare cu balonaș, stricturoplastie). După rezecții segmentare, terapia prelungită cu Mesalazină sau Imuran poate preveni recidivele sau poate să remită puseele. Terapia imunosupresivă de menținere este indicată la pacienții cu risc mare de recădere (chirurgie în antecedente, fumători, boală penetrantă la momentul primei intervenții).

Practic, la ora actuală, există două strategii terapeutice:

- **"Step up"** - constă în începerea terapiei cu corticoterapie, urmată de imunosupresie, iar în caz de insucces (corticorezistență) sau corticodependență, se trece la terapia cu anti-TNF (Infliximab sau Adalimumab). Pe de altă parte, studii clinice importante, au arătat că asocierea anti-TNF cu Imuran are rezultate superioare față de monoterapie. Infliximabul se administrează ca perfuzii iv, pe când Adalimumabul se administrează subcutan. Se începe cu o terapie de atac și apoi de întreținere.

- **"Step down"** constă din începerea cu terapiei cu antiTNF, iar întreținerea se poate face cu medicație anti-TNF + Imuran, în mod cronic. Avantajul terapiei antiTNF îl reprezintă "vindecarea mucosală", ceea ce reprezintă un nou standard al terapiei în boala Crohn.

Înainte de începerea terapiei antiTNF, va trebui căutată expunerea anterioară la tuberculoză sau a hepatitei virale B, existând riscul reactivării acestor afecțiuni sub terapie.

În aproximativ 5-10% din cazuri, diagnosticul diferențial între RUH și BC este dificil ("colită indeterminată"), în care boală are elemente clinice și endoscopice din ambele entități.

De reținut

- Bolile inflamatorii intestinale (BII) sunt afecțiuni cronice ce se caracterizează prin inflamație cu mecanism autoimun la nivelul tractului gastrointestinal. Principale forme sunt colita ulcerativă (CU) și Boala Crohn (BC).

- CU afectează întotdeauna rectul și se poate întinde proximal până la nivelul cecului. Tabloul clinic include diaree cu sânge, mucus și puroi. Leziunile endoscopice sunt continue, constând din ulceratii superficiale, mucoasă ușor sângerândă la atingere. Microscopic sunt tipice ulceratiile superficiale și abcesele criptice. O complicație severă este megacolonul toxic.

- BC poate afecta orice segment al tubului digestiv, cea mai frecventă fiind afectarea ileonului terminal și a colonului. Tabloul clinic include diareea cronică (cu sânge dacă este afectat rectul), durerile abdominale. Leziunile endoscopice sunt discontinue și constă din ulceratii aftoide sau ulceratii longitudinale sau serpiginoase profunde care realizează aspectul de piatră de pavaj. Microscopic sunt prezente ulceratii profunde transmurale, cu infiltrat limfoid și în circa 50 % de cazuri cu prezența granuloamelor specifice - agregate non-cazeificante de celule epiteloidale și celule Langhans. Complicațiile BC sunt frecvente și includ stenoze și fistule.

- În tabloul biologic al BII sunt prezente semne de inflamație (CRP, fibrinogen, VSH crescute), anemia feriprivă. Calprotectina fecală este utilizată pentru evidențierea inflamației intestinale și pentru urmărirea evoluției sub tratament.

- Diagnosticul pozitiv și diferențial se bazează pe tabloul clinic, endoscopic și microscopic specific fiecăreia, în până în 10% din cazuri nu se poate face diferențierea între CU și BC.

- Tratamentul în BII se face în funcție de localizarea și severitatea bolii și se bazează pe corticoterapie (ca tratament de atac, cu diminuarea dozelor după remisiunea tabloului clinic) și tratament imunomodulator ca terapie de întreținere de lungă durată, mai ales în BC (bazat fie pe azatioprină fie pe agenți biologici).

9. CANCERUL COLORECTAL

Definiție

Cancerul colorectal (CCR) este un tip de cancer care debutează la nivelul colonului sau rectului și reprezintă o problemă de sănătate publică prin incidența crescută și mortalitatea ridicată în rândul populației. Se dezvoltă de obicei prin creșterea anormală a celulelor din mucoasa colonului sau rectului, deseori pornind de la polipi non-canceroși. În timp, unii polipi pot degenera malign dacă nu sunt depistați, respectiv tratați precoce.

Epidemiologie

Cancerul colorectal este al treilea cel mai frecvent cancer la nivel global, reprezentând 10% din toate tipurile de cancer, cu aproximativ 1,93 milioane de cazuri noi și 935.000 de decese raportate în 2020 conform GLOBOCAN - parte a Organizației Mondiale a Sănătății ce se ocupa cu analiza cancerelor. Afectează în mod disproporționat bărbații (raport M/F 2:1), majoritatea cazurilor fiind diagnosticate după vârsta de 50 de ani. Cu toate acestea, incidența CCR „cu debut precoce” (sub 50 de ani) este în creștere în țările dezvoltate, ceea ce a determinat anumite țări (S.U.A., Canada), să recomande screening-ul începând cu vârsta de 45 de ani.

În România, CCR reprezintă 13% din toate cazurile de cancer, situându-se pe primul loc la nivelul populației generale (12.938 cazuri anual). La femei, este al doilea cel mai frecvent cancer, după cancerul de sân, iar la bărbați, ocupă locul trei după cancerul pulmonar și cel de prostată. Datele de mortalitate, bazate pe GLOBOCAN 2020, au raportat 6.767 de decese legate de CCR, ceea ce o face a doua cauză de deces prin cancer în România, după cancerul pulmonar. Proiecțiile viitoare estimează o creștere de peste 1.600 de cazuri noi și 1.300 de decese anual până în 2040.

Majoritatea cancerelor colorectale se dezvoltă pe partea stângă a colonului, în zona sigmoidului și a rectului. Totuși, studii recente indică o creștere lentă a numărului de leziuni localizate în colonul drept. Tumorile sincrone (care apar simultan) sunt prezente la 5% dintre pacienți, în timp ce 3-5% dezvoltă tumori metacrone (o a doua tumoră apare după rezecția celei inițiale). Incidența maximă a cancerelor de colon este în jurul vârstei de 70 de ani. Creșterea incidenței începe din decada a patra de viață, iar 90% dintre cazurile de cancer colorectal apar după vârsta de 50 de ani.

Particularitatea acestui tip de cancer constă în faptul că poate fi prevenit într-o măsură semnificativă, deoarece la ora actuală este clar stabilită secvențialitatea polip-tumoră, astfel că depistarea endoscopică activă a polipilor și îndepărtarea lor vor preveni apariția cancerului colorectal. De asemenea, este cunoscut rolul factorului genetic (ex. sindromul Lynch) în apariția neoplaziei de colon.

Fiziopatologie

Majoritatea cancerelor colorectale (Fig. 9.1) se dezvoltă sporadic, fără a fi asociate cu o mutație genetică cunoscută. Însă este clar definită implicarea mai multor factori în patogeniza neoplasmului de colon, și anume factori alimentari, rolul (discutabil) al acizilor biliari, stările predispozante. Teoriile etiologice se concentrează în principal pe rolul carcinogenezei chimice intraluminale. Aceste teorii sugerează că agenții carcinogeni fie provin din alimentele ingerate, fie rezultă din procesele biochimice care au loc în lumenul intestinal.

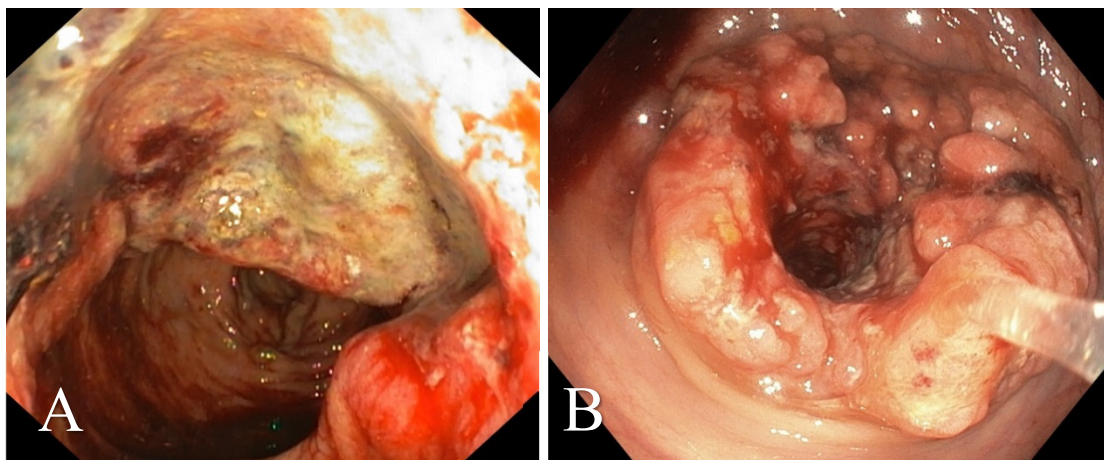


Fig. 9.1. A- Tumoră (Adenocarcinom) de colon sigmoid, cu aspect ulcero-vegetant.
B- Tumoră de colon descendent, parțial stenoizantă.

Studiile epidemiologice geografice indică faptul că anumite populații prezintă o incidență foarte scăzută a cancerului de colon și rect, probabil datorită prezenței unor factori alimentari benefici (de exemplu, un conținut ridicat de fibre și un conținut redus de grăsimi). Totuși, nu pot fi excluse influențele obiceiurilor sociale și lipsa expunerii la factori carcinogeni din mediu. Programele de sănătate publică recomandă adesea o dietă săracă în grăsimi și bogată în fibre ca măsură de protecție împotriva cancerului colorectal. De asemenea, există dovezi care sugerează că anumiți antioxidanți, inhibitori ai prostaglandinelor sau unele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), atunci când sunt administrați regulat, pot reduce semnificativ riscul de formare a polipilor adenomatoși și de apariție a cancerului de colon.

Factori de risc pentru apariția CCR sunt:

1. Factorii alimentari - studii epidemiologice par a demonstra implicarea factorilor alimentari în favorizarea carcinogenezei: excesul de grăsimi animale și proteine, carnea roșie, alcoolul, fumatul și aportul caloric excesiv.
2. Acizii biliari - sunt considerați un potențial factor de risc pentru dezvoltarea CCR. Studiile au demonstrat o relație complexă între acizii biliari, microbiota intestinală și epiteliul colorectal, care poate contribui la carcinogeneză în anumite condiții.
3. Stările predispozante pentru CCR se consideră a fi polipii colo-rectali, polipoza colonică familială, bolile inflamatorii ale colonului (rectocolita ulcero-hemoragică și boala Crohn

cu evoluție îndelungată și afectare colonică), istoricul familial de cancer sau polipi colonici (predispoziția familială), sindromul Lynch.

- **Polipii colorectali** sunt întâlniți frecvent în practica gastroenterologică, astfel că aproape 25 % din persoanele peste 50 de ani și până la 30% din persoanele de peste 70 de ani prezintă polipi colonici (Fig.9.2, Fig.9.3).

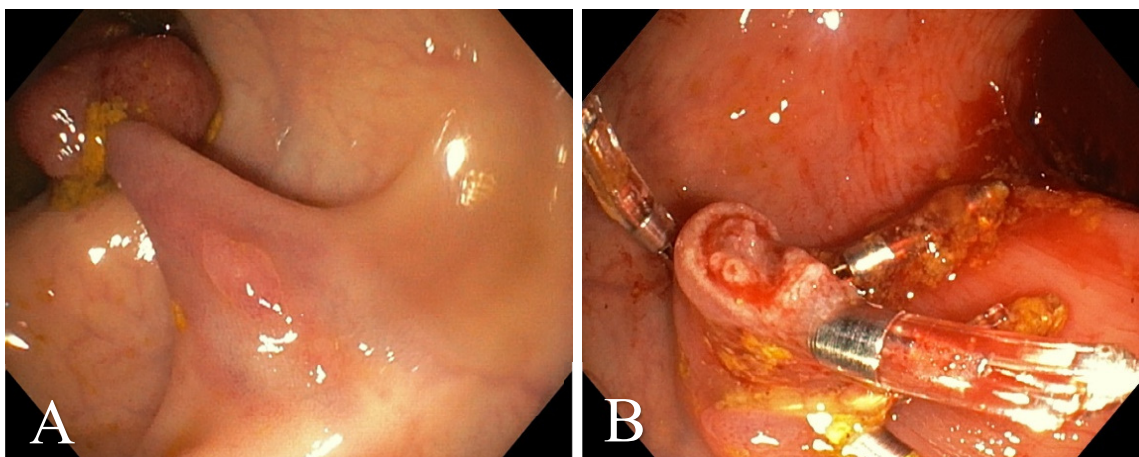


Figura 9.2. Polip pediculat la nivelul colonului descendent (A), la care s-a efectuat polipectomie și hemostază endoscopică cu hemoclipuri la nivelul bontului restant (B).

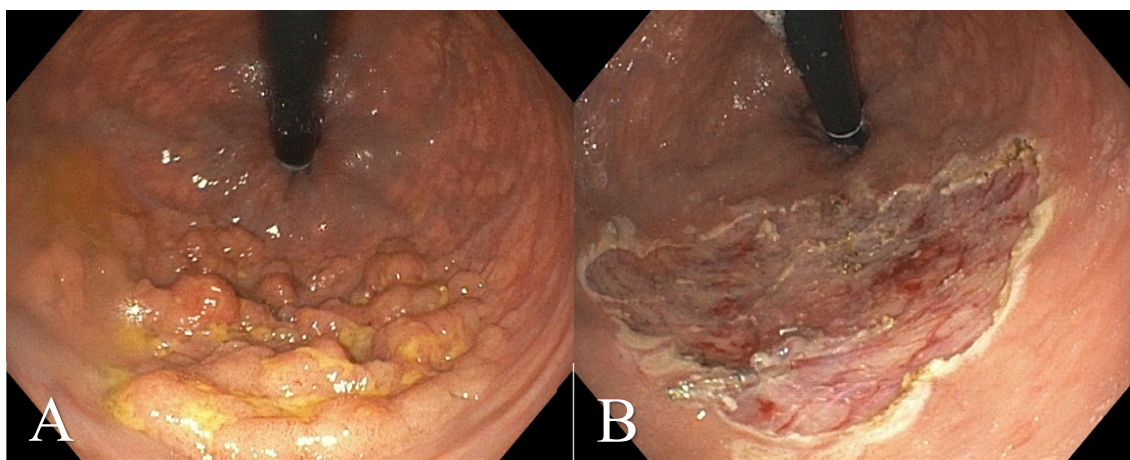


Figura 9.3. A - Polip sesil cu un aspect granular (Adenom) la nivelul rectului, vizualizat în retrovizie. B - Aspect post-rezecție endoscopică.

Polipii sunt cel mai frecvent adenomatoși (adenoame) sau hiperplazici (Tabel 9.I). Polipii adenomatoși (polipi adevărați) sunt de mai multe tipuri histologice: tubulari, tubulo-viloși și viloși. Cel mai mare potențial de malignizare îl au polipii viloși, iar cel mai mic cei tubulari. Polipii hiperplazici (inflamatori) nu au potențial de malignizare.

Evoluția polipilor spre malignitate pare a ține de factori genetici (familiali), metabolici (efectul co-carcinogen al acizilor biliari) și factori alimentari (efectul negativ al lipsei verdețurilor și fibrelor). Polipii au un risc malign cu atât mai mare, cu cât prezintă dimensiuni mai mari (în general cei peste 2 cm diametru), cu cât sunt mai numeroși și au la biopsie displazie mai

severă. Pornind de la aceste premise privind relația polip - neoplasm, este necesară descoperirea prin colonoscopie a polipilor, urmată de realizarea polipectomiei endoscopice (Fig. 2-B; Fig. 3-B), realizându-se astfel cea mai bună profilaxie a neoplasmului recto-colonic. Polipii sunt de obicei asimptomatici, însă, în unele cazuri, pot provoca sângerări suficient de semnificative încât să determine pacientul să solicite investigații medicale. Cel mai frecvent, aceștia sunt descoperiți în timpul examinării colonoscopice de rutină.

Tabelul 9.I. Tipuri de polipi colonici (BII = Boli inflamatorii intestinale)

Tip	Frecvență	Localizare	Potențial Malign	Tratament
Adenom tubular	25% dintre adulți >50 ani vor avea un adenom	20% în rectosigmoid	Scăzut	Excizie endoscopică
Adenom vilos		80% în rectosigmoid	Ridicat	Excizie endoscopică
Hamartom	Rar	Intestin subțire	Scăzut; rar	Excizie în caz de sângerare sau obstrucție
Inflamator	Rar, cu excepția BII*	Colon și rect	Niciunul	Urmărire
Hiperplazic	Frecvent	Stomac, colon și rect	Niciunul	Urmărire

- **Sindroamele de polipoză familială.** Aproximativ 6% dintre toate cazurile de cancer colorectal sunt atribuite unui astfel de sindrom, cauzat de o mutație genetică cunoscută ce poate fi moștenită.

- **Sindromul FAP** (Familial adenomatous polyposis), determinat de o mutație a genei APC, este responsabil de 1% din cazurile de cancer colorectal. Este o boală cu transmitere genetică autosomal dominantă, fiind caracterizată prin prezența a mai mult de 100 de polipi (adenoame) în rect și colon, ce apar înaintea vârstei de 30 de ani, evoluția polipilor spre cancer fiind regula. De aceea, este necesară evaluarea colonoscopică a rudelor unui pacient diagnosticat cu FAP, odată boala diagnosticată fiind recomandată realizarea colectomiei totale cât mai precoce, înainte de apariția malignizării.

- **Sindromul Lynch sau cancerul colorectal nonpolipoidal ereditar** - reprezintă 5% dintre cancerele de colon și se caracterizează prin prezența cancerului colorectal la mai mulți membri ai unei familii, apariția la vârstă tânără (30-40 ani), mai frecvent la nivelul colonului drept, și asocierea frecventă cu alte neoplazii (cel mai adesea ovar și endometru). Este cauzat de mutații ale genele reparatoare MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2. Elementele care sugerează că este un sindrom Lynch sunt descoperirea unui neoplasm de colon la vârstă tânără și agregarea familială. În acest sindrom, neoplasmul este adesea situat în colonul drept și poate fi sincron (neoplasm cu altă localizare existând în același timp) sau metacron.

- **Bolile inflamatorii intestinale** cu localizare colonică cu evoluție îndelungată cresc riscul de neoplasm de colon. Acest risc este de aproximativ 10% după 25 de ani de evoluție a colitei ulcerative (riscul începe să devină semnificativ doar după mai mult de 10 ani de evoluție a bolii). Riscul este mai mic în cazul bolii Crohn, și apare tot după o evoluție îndelungată.

- **Predispoziția familială** reprezintă un risc crescut pentru descendenții unei familii cu cancer de colon (creșterea frecvenței cancerului de 2-3 ori pentru rudele de gradul întâi).

Screeningul cancerului colorectal

Conform institutelor de specialitate, rata de supraviețuire a cancerului colorectal la 5 ani este de 65%, datorită, în mare parte, unui program de screening eficient. Acesta permite detectarea precoce a cancerului sau prevenirea acestuia prin eliminarea polipilor adenomatoși. În screeningul cancerului colorectal, pacienții sunt clasificați în categorii de risc mediu sau ridicat.

Pacienții cu risc ridicat sunt cei cu antecedente familiale de cancer de colon la o rudă de gradul I, istoric personal de polipi adenomatoși, boli inflamatorii intestinale (BII) sau un sindrom de cancer familial cunoscut (FAP sau Lynch).

Pacienții care nu prezintă niciunul dintre acești factori de risc sunt considerați cu *risc mediu*. Începând cu vârsta de 50 de ani, persoanele din această categorie ar trebui să aleagă una dintre următoarele opțiuni:

Testele de screening pentru detectarea cancerului colorectal sunt:

- *Teste care identifică atât polipii, cât și cancerul*

- Sigmoidoscopie flexibilă la fiecare 5 ani*

- Colonoscopie la fiecare 10 ani

- Colonografie CT (colonoscopie virtuală) la fiecare 5 ani*

- *Teste care identifică în special cancerul*

- Testul pentru depistarea hemoragiilor oculte din materiile fecale (FOBT), efectuat în fiecare an*

- Testul imunochimic (FIT) pentru depistarea hemoragiilor oculte din materiile fecale, efectuat în fiecare an*

- Testul ADN din materiile fecale la interval variabil*

**Colonoscopia ar trebui efectuată dacă rezultatele testelor sunt pozitive.*

Factori de protecție împotriva CCR sunt prezentați în Tabelul 9.II:

Tabelul 9.II. Factori de protecție împotriva CCR

Factori de Protecție	Detalii
Activitatea fizică	Activitatea fizică regulată contribuie la reducerea riscului de neoplazii.
Dieta bogată în fibre, vegetale, pește	Consumul de alimente bogate în fibre, legume și pește ajută la protejarea împotriva cancerului colorectal.
Dieta hipocalorică, hipoglucidică	Dietele sărace în calorii și carbohidrați contribuie la reducerea riscului de neoplazii.
Suplimente vitaminice	Acid folic, vitamina B6, calciu, vitamina D și magneziu au efecte benefice în prevenirea cancerului.
Cafeaua	Consumul moderat de cafea s-a asociat cu un risc mai scăzut de neoplazii.
Medicamente	Statine, bifosfonați, inhibitori de angiotensină, aspirină (aspirina contribuie nu doar la reducerea riscului de neoplazie, ci și la o evoluție mai bună post-diagnostic).

Morfopatologie

Mai mult de jumătate din cancerele de colorectale sunt situate în rect și sigmoid. În cec și colonul ascendent apar aproximativ 20% din cazuri. Histologic, cancerele de colon sunt adenocarcinoame, iar, după aspectul macroscopic pot fi vegetante, ulcero-vegetante sau stenozante.

Stadializarea neoplasmului de colon se face fie în sistemul TNM (tumoră-nodul-metastază) sau, folosind clasificarea Dukes pe piesa operatorie. Clasificarea Dukes are următoarele stadii (A, B, C și D):

- stadiul A – tumora localizată la mucoasă;
- stadiul B1 – tumora ce ajunge la musculara proprie;
- stadiul B2 – tumora invadează întreg peretele colonului (fără afectare ganglionară)
- stadiul C – tumora cu prinderea ganglionilor loco-regionali;
- stadiul D – metastaze în organe la distanță.

Supraviețuirea postchirurgicală depinde de stadiul Dukes în momentul intervenției, ea fiind de aproximativ 90% la 5 ani în stadiul A și de aproximativ 50% la 5 ani în stadiul C.

Tablou clinic

Tabloul clinic al cancerului de colon este relativ sugestiv în formele avansate de boală. Semnele tipice sunt: rectoragia, tulburările de tranzit, tenesme rectale (senzația continuă sau recurentă de defecație fără eliminarea unei cantități semnificative de fecale), sindromul subocluziv, sindromul anemic.

- *Rectoragia* este un semn important și apare mai ales în neoplasmele cu localizare stânga (este rară în neoplasmul de ceco-ascendent). În funcție de localizarea neoplasmului,

sângele poate fi roșu sau vișiniu, poate să fie amestecat cu scaunul, sau numai să-l tapeteze; poate fi doar emisie de sânge sau scaun cu glere. Un lucru important este faptul că *rectoragia este frecvent indoloreabilă* (spre deosebire de fisura anală sau tromboza hemoroidală, în care rectoragia este asociată cu senzație de durere, sau arsură la defecație). De mare importanță practică este atitudinea pacientului și mai ales a medicului în fața unei rectoragii. Astfel, rectoragia la pacientul adult și vârstnic trebuie considerată întotdeauna ca posibil malignă și doar după excluderea unei cauze serioase se va considera posibilitatea unei boli hemoroidale sau a unei fisuri anale. Folosind această strategie vom avea o șansă mai mare de a descoperi în timp util un neoplasm și de a nu întârzia nejustificat diagnosticul, punând rectoragia pe seama unei boli hemoroidale.

- *Tulburările de tranzit* pot sugera un neoplasm de colon. Constipația rebelă și accentuată poate sugera un neoplasm de colon stâng, iar diareea poate apărea în neoplasmul colonului drept. Importantă este și schimbarea paternelui scaunului, de exemplu un pacient cu scaun normal devine constipat, cu o constipație din ce în ce mai rebelă, sau un pacient de regulă constipat, începe să prezinte scaune din ce în ce mai moi. Bineînțeles că nu orice tulburare de tranzit se asociază cu un neoplasm, dar împreună cu alte semne, mai ales la un pacient vârstnic, poate reprezenta un semnal de alarmă. Sindromul subocluziv, cu oprire intermitentă și incompletă a tranzitului fecalo-gazos, poate ridica suspiciunea de neoplasm stenozant de colon.

- *Sindromul anemic* este un semn de alarmă important pentru neoplasmul de colon. Anemia este de tip feripriv (hipocromă, microcitară) fiind de obicei ușoară sau moderată. Nu este obligatoriu să fie precedată de rectoragie, deoarece pierderile microscopice (oculte) sunt frecvente. Dar, în fața unui sindrom anemic fără o pierdere sanguină vizibilă, trebuie ca medicul să se gândească la o pierdere microscopică prin colon și deci la un neoplasm.

- Neoplasmul de colon este *adesea complet asimptomatic*, mai ales în stadiile incipiente. Satisfacția descoperirii de către medic a unei mase tumorale abdominale (neoplasm avansat) sau a unui ficat tumoral metastatic este nulă, deoarece cazul este depășit terapeutic. Din nefericire, există cazuri la care diagnosticul de neoplasm de colon se pune tardiv, cu ocazia unei intervenții de urgență pentru ocluzie intestinală.

Diagnostic

Diagnosticul cancerului colo-rectal se poate face prin următoarele mijloace diagnostice: rectoscopia rigidă (neoplasmul rectal); rectosigmoidoscopia flexibilă (neoplasmul rectosigmoidian); colonoscopia; colonografia CT - colonoscopia virtuală; irigografia în dublu contrast (cu insuflare de aer); testul pentru depistarea hemoragiilor oculte în scaun, ca test screening (sau testul imunochimic de depistare a hemoragiilor oculte în scaun-FIT).

- *Rectoscopia rigidă* necesită un rectoscop rigid, metalic și permite examinarea a aproximativ 20-25 cm din rect și sigmoid. Aparatul nu este scump, tehnica nu este dificilă și permite un diagnostic de cancer rectal. Împreună cu tușeul anal și anuscopia (care diagnostică patologia canalului anal și a ampulei rectale), poate evalua corect regiunea distală a tubului digestiv.

- *Rectosigmoidoscopia flexibilă* utilizează sigmoidoscopul flexibil pentru diagnostic. Permite evaluarea exactă a colonului stâng (cel mai adesea până la unghiul splenic al colonului), locul unde se află 70- 80% din neoplasmale de colon. Tehnica este relativ facilă, pregătirea pacientului se poate face doar cu clisme (2 clisme), iar disconfortul pacientului nu este foarte mare (examenul se face ambulator, fără sedare).

- *Colonoscopia* este metoda ideală de examinare a colonului, deoarece evaluează întregul colon, poate vizualiza orice leziune la acest nivel, permite preluarea de biopsii. Permite și măsuri terapeutice, cum ar fi polipectomia endoscopică (profilaxie secundară a neoplasmului de colon). Colonoscopia este o tehnică medicală cu un grad relativ de disconfort pentru pacient (dureroasă, trebuind efectuată sub sedo-analgezie) și care necesită o pregătire specială a colonului (purgație cu diverse preparate în prezența examenului). Este cea mai sensibilă metodă de evaluare a colonului, inclusiv pentru leziuni mici, singura care poate evidenția leziuni vasculare ale colonului (angiodisplazia colonului), și care permite și hemostaza endoscopică la nevoie. Din aceste motive este considerată tehnica ideală de diagnostic a patologiei colonice.

- *Irigografia* evidențiază colonul prin opacifierea retrogradă cu substanță baritată. Tehnica în dublu contrast (utilizând și insuflarea de aer) este utilă. Nu permite biopsie din leziunile suspecte și nu permite măsuri terapeutice (polipectomie). Tehnica a fost metoda cea mai răspândită de evaluare a colonului, dar are o sensibilitate diagnostică net inferioară colonoscopiei. Metoda este tot mai mult înlocuită de colonoscopie, odată cu creșterea numărului de centre în care se face endoscopie de calitate.

- Mai nou, folosirea *computer tomografiei* pentru realizarea colonoscopiei virtuale sau colonografie CT, permite reconstrucția virtuală a colonului, evidențiind astfel patologia de tip neoplasm sau polipi colonici. Metoda este în dezvoltare, are dezavantajul iradierii pacientului, și al lipsei posibilității de preluare a biopsiilor din leziunile suspecte sau de polipectomie.

- *Ecografia transrectală* permite aprecierea extensiei neoplasmului în straturile peretelui rectal și se folosește pentru aprecierea extensiei tumorale.

- *Testele pentru depistarea hemoragiilor oculte în scaun* (FOBT – fecal occult blood testing) permit determinarea hemoragiilor microscopice în scaun. Este un test care poate fi folosit pentru screeningul populațional, deci se adresează persoanelor asimptomatice, având ca scop descoperirea persoanelor suspecte ce vor fi supuse apoi examinărilor endoscopice. *Testul FOBT* este recomandat a fi făcut anual, după vârsta de 50 de ani. *Testele pentru depistarea hemoragiilor oculte în scaun imunochimice* (FIT) evidențiază în scaun prezența hemoglobinei umane, folosind anticorpi monoclonali, și nu necesită un regim special, înainte de test.

- *Testele genetice* din scaun urmăresc evidențierea ADN-ului modificat, sunt teste moderne de screening (dar mai costisitoare) și încă nu au intrat în practica curentă diagnostică.

După depistarea tumorii colonice, urmează **stadializarea bolii** care, pentru cancerul colorectal, implică efectuarea unui CT toracic, abdominal și pelvian pentru a exclude prezența metastazelor la distanță. Localizările frecvente ale metastazelor sunt ficatul și plămânii. Stadializarea include și măsurarea antigenului carcinoembrionar (CEA) în sânge, care, deși nespecific pentru cancerul colorectal, este util în monitorizarea post-rezecție, pentru detectarea

recurenței bolii. Cancerul rectal necesită o investigație suplimentară, de obicei RMN sau ecografie endorectală, pentru a evalua profunzimea invaziei tumorale în peretele intestinal și implicarea ganglionilor limfatici.

Diagnosticul diferențial al cancerului de colon

Problemele de diagnostic diferențial ale acestei afecțiuni sunt legate în special de *diferențierea rectoragiei*. Principalele cauze sunt:

- boala hemoroidală și fisura anală (în care rectoragia este asociată cu durere/discomfort la defecație);
- boala Crohn;
- rectocolita ulcerohemoragică;
- diverticuloza colonică cu sângerare diverticulară;
- colita ischemică și colita radică (postradioterapie);
- angiodisplazia colonică (sângerare predominant în colonul drept, la vârstnici, prin leziuni de tip angiomatos).

O altă problemă este *diagnosticul diferențial al sindromului anemic*. Se va căuta dacă anemia este de tip feripriv, iar în această situație (chiar dacă nu a fost prezentă rectoragia), cauza cea mai probabilă ține de tubul digestiv (eso-gastric, intestin sau colon).

Evoluție, prognostic

Evoluția neoplasmului de colon depinde de momentul descoperirii și al intervenției chirurgicale. În cazul unui stadiu Dukes A, supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 90%, iar în Dukes C de aproximativ 50%. Într-un neoplasm cu metastaze hepatice (Dukes D), supraviețuirea este redusă.

Cele mai multe recurențe au loc în primii 2 ani, de aceea supravegherea pacientului este extrem de importantă. Colonoscopia este efectuată de rutină la 1 an și la 4 ani postoperator, apoi la fiecare 5 ani. CT de torace, abdomen și pelvis este efectuat anual la pacienții cu risc pentru recidive (stadiul 3).

Complicații

Complicațiile cele mai frecvente ale neoplasmului de colon sunt metastazarea (hepatică, pulmonară), ocluzia intestinală, perforația și anemia feriprivă severă.

Tratamentul cancerului colorectal

1. Tratament chirurgical – este considerat tratamentul de elecție al neoplasmului de colon. Intervenția se va face cât mai repede, iar tipul de intervenție depinde de localizare: hemicolectomia dreaptă în cancerul de cecoascendent, hemicolectomia stângă cancerul de colon descendent, colectomii segmentare, etc. Evaluarea preoperatorie va cuprinde evaluarea extensiei ganglionare cât și a prezenței metastazelor pulmonare, hepatice sau peritoneale.

Cancerale rectale pentru care stadializarea prin RMN de pelvis sau ecografie endorectală relevă invazia peretelui rectal (T3 sau T4) sau a ganglionilor limfatici sunt inițial

tratate cu chimioterapie și radioterapie. Scopul tratamentului neoadjuvant este de a reduce dimensiunea tumorii și de a diminua riscul recidivei locale la nivelul anastomozei. După finalizarea radiochimioterapiei, care durează 6 săptămâni, urmează o perioadă de recuperare de 8-12 săptămâni, timp în care cancerul continuă să regreseze și să răspundă la tratamentul administrat. Intervenția chirurgicală este efectuată ulterior.

2. Chimioterapia postchirurgicală este indicată pacienților din stadiile Dukes B2 și C. Se folosesc scheme ce conțin 5 fluoro-uracil, asociat cu acid folinic sau alte scheme actuale mai potente (oxaliplatin). Având în vedere creșterea supraviețuirii postchimioterapie, este indicat ca, după chirurgie, pacientul să fie trimis pentru continuarea tratamentului la medicul oncolog.

Terapia antiangiogenică cu Bevacizumab (Avastin) inhibă activitatea factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGF). Studiile clinice au demonstrat că asocierea acestuia la regimurile chimioterapice îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu neoplasm colorectal metastatic.

3. Radioterapia se adresează în special cancerului rectal și anal, care, prin poziția în micul bazin, nu poate fi întotdeauna corect rezecat (cu evidare ganglionară).

4. Tratament endoscopic

Rezecția endoscopică (prin colonoscopie Fig.9.2-B; Fig.9.3-B) este indicată pentru leziunile Tis și anumite cazuri de T1 cu invazie submucozală superficială, respectând criterii stricte histologice de siguranță.

Pacienții pot prezenta uneori obstrucție acută a intestinului gros, determinată de cancerul de colon sau rect. În astfel de cazuri, *stenturile metalice pentru colon* pot fi utilizate și plasate endoscopic sau sub ghidaj fluoroscopic. Dacă procedura este realizată cu succes, stenturile asigură menținerea permeabilității lumenului colonic obstruat, evitând necesitatea unei intervenții chirurgicale de urgență și a unei colostomii. Această intervenție poate avea un rol temporar, servind ca etapă intermediară înaintea unei rezecții chirurgicale electivă, sau poate fi utilizată ca măsură paliativă în cazurile de boală metastatică avansată.

De reținut

- Cancerul colorectal este al treilea cel mai frecvent cancer la nivel global, în România pe primul loc la nivelul populației generale.
- Cancerul colorectal este frecvent asimptomatic, semnele clinice sugestive fiind rectoragia, tulburările de tranzit și anemia feriprivă.
- Diagnosticul pozitiv implică efectuarea colonoscopiei cu biopsie, precum și stadializarea prin metode imagistice secționale, pentru căutarea metastazelor la distanță.
- Tratamentul ideal este cel chirurgical asociat sau nu cu chimioterapie și sau radioterapie (în cancerul rectal), în funcție de stadiul bolii.
- Cancerul colorectal este prevenibil prin implementarea programului de screening pentru detectarea polipilor și polipectomie înainte de transformarea malignă.
- Screeningul se aplică populației asimptomatice peste 50 de ani și se face prin test hemocult anual (FOBT sau FIT) urmat de colonoscopie în caz de pozitivitate, sau prin colonoscopie la 7-10 ani.

10. COLONUL IRITABIL (SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL - SII)

Definiție

Colonul iritabil sau Sindromul de Intestin Iritabil (SII - IBS) este o tulburare funcțională a intestinului, definită prin durere abdominală recurentă, asociată cu actul defecației ori cu modificări ale frecvenței și/sau consistenței scaunului. Pacienții mai pot prezenta diaree, constipație sau alternanța între acestea, însoțite de balonare.

Conform criteriilor Roma IV actuale, simptomatologia trebuie să aibă un debut de cel puțin 6 luni și să fie prezentă cel puțin 3 zile pe lună în ultimele 3 luni. Datorită lipsei de leziuni structurale, SII este considerat un prototip al tulburărilor funcționale digestive și una dintre cele mai frecvente afecțiuni funcționale la nivel global.

Epidemiologie

Tulburările gastrointestinale de tip funcțional sunt larg răspândite, circa 40% din populație prezentând disfuncții de acest tip. Dintre acestea, SII ocupă un loc central, cu o prevalență globală estimată la 4,1%, în România fiind de aproximativ 3,5%. Majoritatea studiilor indică o frecvență mai mare la femei (raport 2–3:1), acestea acuzând mai des constipație și balonare, bărbații prezintă mai frecvent diaree. Boala este diagnosticată în special la adulții tineri și la cei de vârstă medie (18–39 și 40–64 ani), prevalența scăzând de regulă la vârstnici.

Etiopatogenie

SII are o etiopatogenie multifactorială, fiind încă incomplet înțeleasă. Deși nu există leziuni organice clare și nici biomarkeri specifici, au fost demonstrate câteva mecanisme principale implicate în etiopatogenia SII (Tabel 10.I)

Tabelul 10.I. Fiziopatologia SII

Mecanism	Detalii
Disfuncția axului creier–intestin	Mecanism central, implicând comunicarea anormală între SNC, sistemul nervos enteric și axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.
Hipersensibilitatea viscerală	Responsabilă de durerea abdominală tipică. Prag scăzut de percepție a distensiei și durerii, corelat cu modificări la nivelul cortexului cingular, insular și al altor regiuni cerebrale de procesare.
Tulburări serotoninergice	Serotonina (5-HT) reglează percepția, secreția și motilitatea. Nivel crescut de 5-HT în SII cu diaree și scăzut în SII cu constipație.
Modificări ale motilității intestinale	SII cu diaree: contracții de amplitudine mare, răspuns exagerat la stimuli. SII cu constipație: contracții reduse, tranzit încetinit.
Factorii psihosociali	Stresul, traumele, anxietatea, depresia pot agrava sau declanșa SII.
Inflamația de grad redus	Infiltratul mastocitar și limfocitar intestinal prezent la unii pacienți eliberează mediatori care amplifică durerea.
Suprapopularea bacteriană (SIBO) și alterarea microbiotei	Dezechilibrele florei pot cauza exces de gaze și balonare.
Factorii genetici	Istoric familial relevant în aproximativ 33–42% din cazuri.
Factorii alimentari	Anumite alimente pot exacerba simptomele, deși relația nu e întotdeauna clară. Se discută rolul FODMAPs și sensibilității la gluten la unii pacienți.

Morfopatologie

Din punct de vedere morfopatologic, SII nu determină anomalii structurale evidente. Endoscopia și biopsiile intestinale sunt, în general, normale. Astfel, investigațiile morfopatologice confirmă caracterul funcțional al bolii și exclud alte patologii cu substrat organic.

Tablou clinic

Tabloul clinic al colonului iritabil cuprinde:

- *Dureri abdominale* fie difuze, fie localizate pe traiectul colonic. Ele pot fi surde, dar adesea au caracter colicativ (crampe), cu durata de secunde sau minute. Alteori pacientul resimte doar un disconfort abdominal sau senzație de arsură, localizat subcostal, la nivelul hipocondrului drept și/sau stâng, la nivelul flexurilor colonice. Simptomele cel mai adesea dispar în perioadele de relaxare, concediu etc. O trăsătură esențială o reprezintă relația dintre durere și actul defecației ori schimbările de tranzit.

- *Tulburările de tranzit* sunt frecvente, caracteristică fiind alternanța constipației cu diareea. Emisia scaunului este deseori sub formă de schibale (scaune dure, fragmentate), acoperite cu mucus. Adesea poate apărea falsa diaree, în care, după aceste scaune dure, urmează continuarea cu scaun lichid de iritație colonică. Scaunele diareice apar ocazional, cel mai frecvent sub forma unor scaune imperioase, matinale, postprandiale sau la emoții (înainte de examene).

- *Balonarea* este frecventă la pacienții cu colon iritabil, fiind localizată difuz, sau pacientul o resimte în special în anumite zone ale abdomenului. Emisia de gaze poate ușura tranzitoriu suferința pacientului.

Tablou biologic și paraclinic

Scopul explorărilor biologice și paraclinice este excluderea altor afecțiuni cu simptome similare. Diagnosticul de SII se bazează fundamental pe criterii clinice.

1. Investigațiile inițiale includ *analize sanguine uzuale* (Hemoleucogramă, VSH, PCR, TSH/ft4, teste hepatice – în general normale în SII), *examen coproparazitologic și coprocultură* care exclud infecțiile intestinale, *test hemocult clasic cu guaiac sau test imunohistochimic fecal (FIT)* care prin evidențierea hemoragiilor oculte pot orienta către boli organice (ex. neoplazii). Un test important este determinarea *calprotectinei fecale*, un test sensibil la inflamația intestinală, cu bună sensibilitate pentru bolile inflamatorii intestinale de tipul bolii Crohn sau colitei ulcerative.

2. Explorările endoscopice includ: *endoscopie digestivă superioară ± biopsii duodenale* - pentru evidențierea eventualelor suferințe gastrice și duodenale organice, pentru excluderea enteropatiei glutenice; *colonoscopie cu ileoscopie ± biopsii*, care sunt obligatorii în cazul prezentei semnelor de alarmă (sângerări, anemie, scădere ponderală) sau la persoane peste 50 ani (la care trebuie efectuat screening pentru cancer de colon); *capsula endoscopică sau enteroscopie* - pentru excluderea patologiei organice enterale, de obicei folosite numai când există semne de alarmă.

3. Explorările imagistice includ *ecografia abdominală* - pentru evidențierea suferințelor colecistului, pancreasului, organelor genitale și *imagistica secțională* de tip CT/IRM care se folosesc atunci când există suspiciunea clinică și endoscopică de tumori sau inflamații extinse.

4. Investigații suplimentare în formele cu diaree se efectuează pentru excluderea diagnosticelor organice

- Boala celiacă – efectuarea anticorpilor anti-transglutaminază tisulară IgA, biopsie duodenală.

- Deficitul de lactază – testul clinic de toleranță la lactoză, cu sau fără componenta biologică și radiologică

- Bolile inflamatorii intestinale, în special boala Crohn – efectuarea calprotectinei fecale.

- Colita microscopică – efectuarea colonoscopiei cu biopsii etajate.
- SIBO (sindromul de suprapopulare bacteriană) – efectuarea testului respirator cu lactuloză/glucoză.
- Insuficiența pancreatică exocrină – determinarea elastazei fecale.
- Alte cauze: tumori neuroendocrine, hipertiroidism, neoplasm ovarian etc.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul de SII se sprijină pe criteriile clinice Roma IV, fără a fi exclusiv un diagnostic de excludere. Nu există un marker specific, iar investigațiile invazive se fac la nevoie, în prezența semnelor de alarmă.

Criteriile Roma IV

- *Durere abdominală recurentă*, cel puțin 1 zi/săptămână în ultimele 3 luni;
- Asociată cu *două sau mai multe* dintre:
 - Relație cu defecația;
 - Schimbare a frecvenței scaunului;
 - Schimbare a formei/aspectului scaunului;
- Debutul simptomelor cu cel puțin 6 luni înainte de diagnostic.

Simptome suplimentare (tenesme, scaune cu mucus, balonări) pot susține diagnosticul, dar nu sunt incluse în criteriile formale. În funcție de consistența scaunului SII poate fi subclasificat în SII cu constipație, SII cu diaree, SII mixt și SII nespecific, așa cum se vede în Tabelul 10.II. Subtipurile de SII se stabilesc în funcție de consistența scaunelor, nu de frecvența defecației, și ghidează opțiunile de tratament. Scala Bristol (tip 1–2 scaune tari, tip 6–7 scaune moi/apoase) este un reper util în clasificare (Tabel 10.III).

Tabelul 10.II. Subtipuri de SII conform criteriilor Roma IV.

Subtip	Caracteristici
SII-C (cu constipație)	• >25% scaune tari (tip 1–2 pe scala Bristol) • <25% scaune moi/apoase (tip 6–7)
SII-D (cu diaree)	• >25% scaune moi/apoase (tip 6–7) • <25% scaune tari (tip 1–2)
SII-M (mixt)	• >25% scaune tari • >25% scaune moi/apoase
SII-U (nespecific)	• Modificări insuficiente ale consistenței scaunului pentru a se încadra în categoriile SII-C, SII-D sau SII-M

Tabelul 10.III. Scala Bristol de clasificare a aspectului scaunului

Tip	Descriere	Semnificație Clinică	Imagine
1	Bobite tari, separate, greu de eliminat.	Constipație severă	
2	Cârnat cu suprafață noduroasă.	Constipație ușoară	
3	Cârnat cu crăpături la suprafață.	Normal	
4	Cârnat neted, moale, asemănător unui șarpe.	Normal	
5	Bucăți moi, bine definite, ușor de eliminat.	Tranzit rapid	
6	Bucăți moi, zdrențuite, cu consistență crescută.	Diaree ușoară	
7	Lichid, apos, fără particule solide.	Diaree severă	

Diagnostic diferențial

Pentru a confirma SII, trebuie exclusă prezența bolilor organice și a altor tulburări funcționale, așa cum se vede în Tabelul 10.IV,

Tabelul 10.IV. Diagnostic Diferențial în Sindromul de Intestin Iritabil (SII)

	Afecțiuni
Afecțiuni organice	• Neoplazii (cancer ano-rectal, neoplasmul de colon) • Boli inflamatorii intestinale (Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică) • Diverticulita • Deficitul de lactază • Colita microscopică • Boala celiacă și alte malabsorbții • Insuficiență pancreatică exocrină • Tulburări endocrine (hiper-/hipotiroidism) • Tumori neuroendocrine
Alte tulburări funcționale	• Constipație funcțională • Diaree funcțională • Balonare funcțională • Durere abdominală mediată central (lipsa corelației cu modificările de tranzit)

Complicații

Fiind o boală funcțională, SII nu produce leziuni organice grave (ulcerații, stricturi) și nu crește riscul de neoplazie sau de boală inflamatorie intestinală. Însă nu sunt de ignorat *impactul psiho-social* (disconfortul cronic limitează activitatea zilnică și relațiile sociale ceea ce poate duce la agravarea anxietății și depresiei) și *afectarea calității vieții* acestor pacienți datorită temerilor legate de simptome neprevăzute, restricții alimentare etc.

Evoluție și prognostic

SII evoluează cronic, cu episoade alternante de ameliorare și exacerbare. Nu determină complicații organice și nici nu scurtează speranța de viață, dar poate influența marcant calitatea vieții prin disconfort frecvent și posibile reacții anxios-depresive. O abordare terapeutică eficientă – dietă, medicație, gestionarea stresului – ajută la reducerea frecvenței și severității crizelor, permițând o viață relativ normală.

Tratament

Abordarea este multimodală, adaptată subtipului (SII-D, SII-C, SII-M) și severității manifestărilor.

1. Măsurile generale includ educația pacientului, dieta și modificări ale stilului de viață

- *Educația și consilierea pacientului* constă în explicarea caracterului benign al SII și a faptului că nu există riscuri majore organice.

- *Dieta* constă în recomandarea unei diete bogate în fibre sau cu adaos de fibre (psyllium) mai ales în constipație. Se recomandă restricția alimentelor potențial declanșatoare (lactate, alcool, grăsimi, FODMAPs) cu excluderi și reintroduceri graduale pentru a identifica toleranțele individuale. FODMAP este un acronim care vine de la Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols (oligozaharide, dizaharide, monozaharide și polioli fermentabili) nutrienți potențial implicați în întreținerea simptomatologiei de tip SII.

- *Modificările stilului de viață* implică recomandarea de efectuare a exercițiilor fizice regulate, de măsuri pentru controlul stresului (relaxare, yoga, mindfulness).

2. Terapie medicamentoasă este de tip simptomatic având rolul de a ameliora simptomatologia și deci calitatea vieții pacienților. Din păcate nu există un tratament curativ definitiv pentru SII, frecvent simptomele reapar la întreruperea medicației. Principalele medicamente utilizate în SII sunt prezentate în Tabelul 10.V.

Tabelul 10.V. Tratamentul medicamentos în SII

Simptomul dominant	Tratament		Doză	Observații
Diaree	Loperamid		2-4 mg/zi - la nevoie	Util în episoadele acute
	Colestyramina		9 g de 2-3x/zi	Fixatori acizi biliari malabsorbție biliară
	Colestipol		2x2 g/zi	
	Probiotice		Numeroase produse disponibile, durata administrării - 4 săptămâni	Efecte diferite în funcție de tulpină Ameliorează balonarea, pot regla tranzitul
	Rifaximina		400 mg 2 cp x 3/zi - 2 săptămâni	Ameliorează tranzitoriu, recidive posibile
	Antagonisti 5 HT3	Alosetron	2x0,5 mg/zi	Risc colită ischemică, indicat doar în forme refractare
		Ondansetron	4-8 mg de 3x/zi	
		Ramosteron	5 micrograme o dată/zi	
Constipație	Agenți de volum (psyllium)		Peste 30 g/zi (de 3x10g/zi)	Poate accentua balonarea
	PEG		17-34 g/zi	Efect osmotice
	Lubiproston		2x 8 micrograme/zi	Activatori ai canalelor de Cl secreție intestinală crescută
	Linaclohid		290 micrograme - o dată/zi	
Durere	Antispastice	Trimebutina	2x300 mg/zi,	Efect pe termen scurt Ameliorează durerea și meteorismul
		Mebeverina	2x200 mg/zi	
		Bromura de otilonium	3x40 mg/zi	
	Ulei de mentă		Capsule 250-750 mg de 2-3x/zi	Ulei mentă: atenție la reflux
	Antidepresive triciclice	Amitriptilina	10-50 mg/zi seara	Scad motilitatea (utile în diaree), Efect analgezic Efecte adverse: sedare, constipație, xerostomie
		Desipramina	25-100 mg/zi - seara	
	Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei	Paroxetina	10-40 mg/zi	Este necesară menținerea
		Fluoxetina	20-40 mg/zi	

Simptomul dominant	Tratament		Doză	Observații
		Sertralina	50-100 mg/zi	dozei cel puțin 6-8 săptămâni.
		Citalopram	10-40 mg/zi	Cea mai frecventă cauză de eșec a terapiei o reprezintă doza inadecvată sau durată insuficientă.
	Alosetron		2x0,5 mg/zi	Antagonist 5 HT3
	Probiotice		Numeroase produse disponibile, durata administrării - 4 săptămâni	
Balonare	Rifaximina		400 mg x 3/zi - 2 săptămâni	Reduce semnificativ balonarea Efect de scurtă durată

3. Terapie psihologică (psihoterapia) sub diferite forme (terapie cognitiv-comportamentală, hipnoză, tehnici de relaxare) se recomandă în forme refractare la terapia standard sau când există factori emoționali (anxietate, depresie) evidenți. De regulă, se aplică după cel puțin 12 luni de tratament medicamentos fără răspuns satisfăcător.

De reținut

- Sindromul de Intestin Iritabil (SII) este o afecțiune frecventă, fără substrat organic, fără complicații organice, dar cu potențial de a afecta semnificativ calitatea vieții prin durere abdominală și tulburări de tranzit.

- Diagnosticul este unul clinic, bazat pe criteriile Roma IV, iar investigațiile ajută la excluderea altor boli.

- Tratamentul implică măsuri generale (dietă, exerciții, gestionarea stresului) și medicație adaptată simptomelor (antispastice, antidiareice, laxative etc.), completate uneori de suport psihologic.

- Printr-o abordare individualizată și o relație medic-pacient corespunzătoare, majoritatea pacienților cu SII își pot menține o viață activă și un grad bun de confort.

11. HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE ȘI INFERIOARE

Hemoragiile digestive reprezintă urgențe medicale cu potențial letal, necesitând diagnostic și intervenție rapidă. Acestea sunt clasificate în hemoragii digestive superioare (HDS) și hemoragii digestive inferioare (HDI), în funcție de localizarea sângerării raportată la ligamentul lui Treitz.

A. HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE

Definiție și manifestări clinice

Hemoragiile digestive superioare implică tractul digestiv superior, până la nivelul ligamentului lui Treitz.

Cele mai frecvente manifestări includ:

- *Melena* – scaune negre, lucioase, moi, cu miros fetid, cauzate de degradarea hemoglobinei de către flora intestinală.
- *Hematemiza* – vărsături cu sânge proaspăt sau „în zaț de cafea” datorită digestiei incomplete a hemoglobinei în stomac.
- *Hematochezia* – sângerare masivă (>1000 ml), cu sânge parțial sau deloc digerat (culoare similară vișinei putrede), semnalând adesea o sursă hemoragică situată în intestinul subțire sau colon.
- *Semne de hipovolemie* – tahicardie, hipotensiune, paloare, confuzie, care pot merge până la tabloul de șoc, indicând pierdere semnificativă de sânge.

Cauzele hemoragiei digestive superioare (HDS):

Hemoragia digestivă superioară (HDS) este o urgență gastroenterologică, sursa sângerării fiind în esofag, stomac sau duoden, cu multiple cauze. Acestea pot fi împărțite în *cauze non-variceale* (cele mai frecvente) și *cauze variceale*.

1. Cauze non-variceale (80-90% din cazuri) - sunt cele mai frecvente și sunt asociate în principal cu afecțiuni ale mucoasei tractului digestiv superior.

a) Ulcerul peptic - Ulcerele gastrice și duodenale sunt cele mai frecvente cauze de HDS (35-50% din cauzele de HDS non-variceală). Factorii de risc includ:

- Infecția cu *Helicobacter pylori*.
- Consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și aspirină.
- Stres fiziologic sever (de exemplu la pacienți critici, cu arsuri severe - ulcerele de stres Cushing/Curling).

b) Eroziunile gastro-duodenale (10-20% din cauzele de HDS non-variceală), apar frecvent în gastrita sau duodenita erozive, cauzate de AINS, alcool, refluxul biliar, stresul fiziologic sever.

c) Esofagita erozivă, cauzată de boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) severă exacerbată de consumul de alcool, tutun, AINS. Poate evolua către ulcer esofagian sau stricturi esofagiene.

d) Sindromul Mallory-Weiss (5-10% din cauzele de HDS non-variceală) este o ruptură longitudinală a mucoasei esofagiene distale sau la nivelul joncțiunii eso-gastrice, cauzată de eforturi de vărsătură repetate (alcoolism, sarcină, bulimie), tuse severă, traumatisme abdominale.

e) Neoplasmale esofago-gastrice (2-5% din cauzele de HDS non-variceală). Tumorile maligne (cancer gastric, esofagian) pot sângera cronic sau acut, recunoscând ca factori de risc infecția cu *Helicobacter pylori*, fumatul, dieta bogată în alimente afumate/sărate.

f) Angiodisplaziile și malformațiile vasculare. Angiodisplaziile sunt vase de sânge anormale la nivel gastric sau duodenal, mai frecvente la vârstnici. O formă particulară de angiodisplazie sunt GAVE (Gastric Antral Vascular Ectasia) sau „stomacul în pepene roșu” – întâlnită în ciroză hepatică și boli autoimune.

g) Hemobilia și hemosuccus pancreaticus (cauze rare de HDS). Hemobilia este sângerarea în tractul biliar, cauzată de traumatisme hepatice, tumori sau intervenții hepatobiliare. Hemosuccus pancreaticus este hemoragia dintr-un pseudoanevrism al arterei splenice în ductul pancreatic

2. Cauze variceale (10-20% din cazurile de HDS) Hemoragia variceală apare în contextul hipertensiunii portale, cel mai frecvent secundară cirozei hepatice.

a) Varicele esofagiene sunt practic vene esofagiene dilatate secundar hipertensiunii portale. Factori de risc pentru sângerare sunt gradientul venos porto-hepatic peste 12 mmHg, varicele de mari dimensiuni (cu diametrul > 5 mm), pete roșii vizibile la nivelul varicelor (semnifică varice friabile cu perete subțire), insuficiența hepatică severă (Child-Pugh C).

b) Varicele gastrice apar tot ca și consecință a hipertensiunii portale, sunt mai puțin frecvente, dar sângerează mai sever decât cele esofagiene.

c) Gastropatia portal-hipertensivă apare ca și consecință a modificărilor vasculare ale mucoasei gastrice din cauza hipertensiunii portale și determină sângeri difuze

3. Cauze rare sunt reprezentate de

a) Leziunea Dieulafoy – ruperea unei arteriole superficiale, în absența unui ulcer - poate cauza hemoragii spontane severe.

b) Fistula aorto-digestive – complicație rară a anevrismului de aortă abdominală, cu risc letal.

c) Sângerări iatrogene – post-polipectomie, post-ESD (disecție endoscopică submucoasă).

Managementul HDS:

a) Stabilizarea pacientului este prioritară și include:

- Monitorizarea semnelor vitale și EKG;
- Acces venos dublu, administrare de fluide și transfuzii de sânge, dacă este necesar;
- Analize de laborator esențiale: hemogramă, uree, creatinină, teste de coagulare, enzime hepatice, glicemie;

b) Terapia prokinetică - îmbunătățește vizualizarea mucoasei gastrice și reduce necesitatea unei a doua endoscopii. Se pot administra Eritromicina/Azitromicina, care se leagă de receptorii de motilină din stomac și facilitează motilitatea gastrică. Doza este de 250 mg intravenos cu 20-90 de minute înainte de endoscopie, pentru a optimiza vizualizarea intra-procedurală.

c) Clasificarea riscului se face prin calcularea Scorului Glasgow-Blatchford (Tabel 11.I), esențială în decizia de management (scor 0 - nu necesită internare, scor ≥ 8 necesită terapie intensivă).

Tabelul 11.I. Scorul de risc Glasgow-Blatchford la prezentare pentru HDS

Marker de risc la prezentare	Puncte
Uree serică (mmol/L)	
6.5–8	2
8–10	3
10–25	4
>25	6
Hemoglobina (Hb) (g/L) pentru bărbați	
120–130	1
100–120	3
<100	6

Marker de risc la prezentare	Puncte
Hemoglobina (Hb) (g/L) pentru femei	
100–120	1
<100	6
Tensiunea arterială sistolică (mmHg)	
100–109	1
90–99	2
<90	3
Puls ≥ 100/minut	1
Istoric / Comorbidități	
Prezentare cu melena	1
Prezentare cu sincopă	2
Boală hepatică*	2
Insuficiență cardiacă†	2

* *Boală hepatică*: Istoric cunoscut sau dovezi clinice/laborator ale unei afecțiuni hepatice cronice sau acute.

† *Insuficiență cardiacă*: Istoric cunoscut sau dovezi clinice/ecocardiografice de insuficiență cardiacă.

d) Considerații privind terapia anticoagulantă și antiplachetară. Pacienții cu boli cardiovasculare preexistente necesită o atenție specială:

- Aspirina pentru profilaxia secundară a bolilor cardio-vasculare nu trebuie întreruptă în HDS, deoarece crește mortalitatea la 30 de zile;
- La pacienții sub terapie duală antiplachetară, Societatea Europeană de Endoscopie digestivă (ESGE) recomandă continuarea aspirinei și oprirea temporară a celui de-al doilea agent.
- Transfuzia de trombocite nu este recomandată de rutină din cauza riscului trombotic.

Tratamentul endoscopic

a) Pregătirea pentru endoscopie

Pacienții vor fi supuși endoscopiei diagnostice și terapeutice numai în condiții de echilibru hemodinamic, cu tensiunea arterială sistolică (TAS) peste 100 mmHg și frecvența cardiacă (Fc) ideal < 100 b/min, cu o Hb > 7mg/dl (la pacienții cardiaci > 8mg/dl) și ideal cu trombocite > 50.000/mm³.

Preendoscopic se pot administra un *inhibitor de pompă de protoni (IPP) 80 mg bolus* în suspiciunea unei hemoragii non-variceale sau *medicație vasopresoare* (Terlipresina, Somatostatina, Octreotid) – la pacienții cu suspiciune de hemoragie variceală. La pacienții cu

ciroză hepatică decompensată (cu lichid de ascită) se administrează profilaxie antibiotică – Ceftriaxone 1g/24h – maximum 7 zile.

Se recomandă *intubație oro-traheală (IOT)* la pacienții comatoși și la cei cu hematemeză masivă. Se recomandă ca extubarea să se facă cât mai rapid posibil după endoscopie.

b) Evaluarea endoscopică. Endoscopia trebuie făcută în primele 12-24 de ore de la internare, după echilibrarea pacientului, la minimum 6 ore postalimentar. O endoscopie prea precoce, la un pacient dezechilibrat hemodinamic, riscă să inducă complicații suplimentare (stop cardio-respirator, tulburări de ritm, aspirație, deces). În plus, endoscopia într-un stomac plin cu sânge/resturi alimentare, face dificilă vizualizarea leziunilor și tratamentul acestora. Endoscopia trebuie efectuată cu atenție și răbdare, minuțios, astfel încât să se vizualizeze toate segmentele stomacului și e duodenului și nu trebuie uitată nici retrovizia, pentru evaluarea zonei fundice a stomacului.

Leziunile depistate trebui evaluate în ceea ce privește tipul, localizarea, profunzimea, prezența sau absența sângerării active și riscul de resângere. În acest scop este folosită Clasificarea Forrest, care apreciază riscul de resângere și ghidează tratamentul endoscopic (Tabel 11.II).

Tabelul 11.II. Clasificarea Forrest a leziunilor endoscopice în hemoragia digestivă superioară (IPP – inhibitor de pompă de protoni; iv – intravenos).

Forrest	Descriere	Risc de resângere	Management
Ia	Sângerare arterială activă, pulsatilă		Hemostază endoscopică imediată (injectare coagulare termică, hemoclipuri), IPP iv
Ib	Sângerare activă de tip venos ("în pânză")		Hemostază endoscopică, IPP iv
II a	Vas vizibil	50%	Hemostază endoscopică obligatorie
II b	Cheag aderent	25-30%	Încercare de îndepărtare a cheagului, apoi hemostază endoscopică dacă este necesară
IIc	Hematină în craterul ulcerului	5%	IPP oral
III	Fibrină	Sub 3%	IPP oral

Leziunile *Forrest Ia/Ib* semnifică hemoragie activă, necesită hemostază combinată imediată, prin injecție cu adrenalină, asociată cu coagulare termică, sau/și hemostază mecanică cu hemoclipuri. Leziunile *Forrest IIa*, cu vas vizibil, necesită tratament endoscopic, chiar dacă nu sângerează activ în momentul examinării, datorită riscului mare de resângere. Leziunile *Forrest IIb*, cu cheag aderent (Fig.11.1), necesită îndepărtarea cheagului prin tracțiune cu pensa de biopsie și/sau spălare energetică, apoi reclassificare și tratament în consecință. În situațiile în care îndepărtarea cheagului nu este posibilă, se recomandă

reevaluarea endoscopică după 12 - 24 de ore. Leziunile *Forrest IIc/III*, au risc scăzut de resângere, nu necesită tratament endoscopic, ci numai tratament conservator cu IPP.

c) Tehnici endoscopice de hemostază în hemoragia non-variceală

Injectarea de adrenalină – Cu ajutorul acului de injectare se injectează perilezional adrenalină în diluție de 1/10.000, câte 1-2 ml în mai multe puncte în jurul leziunii. Hemostaza se realizează datorită efectului vasoconstrictor local. Efectul este temporar (15 min), din acest motiv nu se utilizează ca singura metodă de terapie ci este întotdeauna urmată de hemostază mecanică sau termică

Hemostaza mecanică se realizează prin aplicarea endoscopică de hemoclipuri (Fig.11.2), care realizează ocluzia mecanică a vasului care sângerează.

Terapia termică se realizează cu ajutorul sondelor bipolare, mai rar cu pensa caldă (sângerări difuze cu intensitate mică). Se plasează sonda bipolară la nivelul leziunii, se exercită presiune și apoi pornește curentul electric prin sondă de terminând încălzirea vârfului acesteia. Se mențin presiunea și curentul timp 5-10 secunde, astfel încât se realizează o hemostază termică, coagulând vasul care sângerează.;

Pudra hemostatică (Fig.11.3) și *PURASTAT* (gel sintetic biocompatibil pe bază de peptide) se utilizează în sângerări difuze, persistente.

Coagularea cu plasmă argon (APC). Energia electrică este transferată țesutului prin intermediul unui gaz ionizat (argon), care formează un flux fin de plasmă. APC are avantajul penetrării limitate a mucoasei (aproximativ 5 mm). Este utilizată în principal pentru sângerările difuze, cum ar fi angiodisplaziile, ectaziile vasculare antrale gastrice (GAVE).

Tratamentul de salvare, aplicat atunci când metodele endoscopice au eșuat, nu este unul endoscopic, se face apel la radiologie intervențională, realizându-se embolizarea angiografică



Fig. 11.1. Ulcer cu cheag aderent

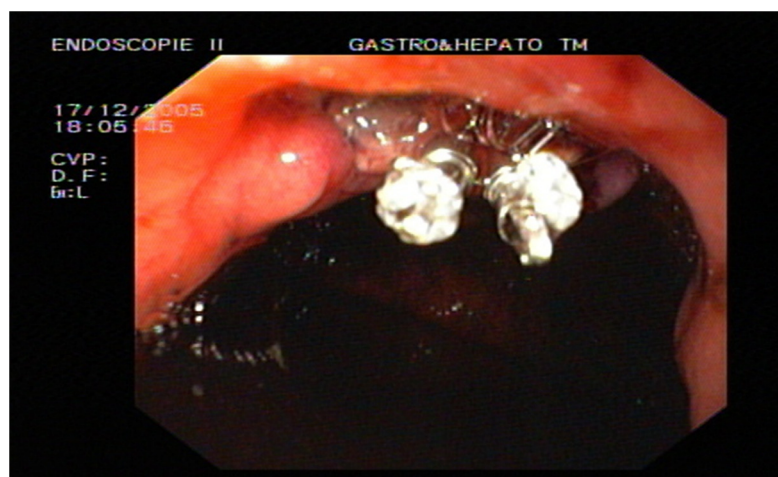


Fig. 11.2. Hemostază cu hemoclipuri

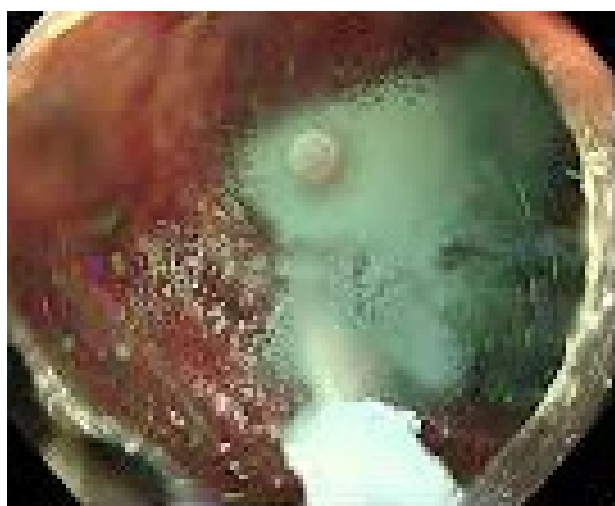


Fig. 14.3. Aplicarea de pudră hemostatică

d) *Tehnici endoscopice de hemostază în hemoragia variceală.* Hemoragia variceală este o complicație severă a hipertensiunii portale. Opțiunile de tratament includ:

Ligatura elastică endoscopică este tratamentul standard pentru varicele esofagiene, constă în aplicarea unor inele elastice la nivelul varicelor (Fig.11.4). Acestea vor determina necroza varicului ligaturat, cu fibroză consecutivă care determină obstrucția vasului. Inelele de ligatură se desprind și sunt eliminate pe cale naturală, la locul ligaturii apărând un ulcer care are risc de sângerare la pacienții cu funcție hepatică foarte alterată (Fig.11.5).

Injectarea cu cianoacrilat (substanță compozită care se gelifică după injectare), se preferă în varicele gastrice (Fig.11.6), deoarece nu este urmată de apariția unui ulcer;

Tamponada cu balon (Sengstaken-Blakemore), este o soluție temporară în hemoragii severe, care nu pot fi stăpânite endoscopic, sau până la ajungerea pacientului într-un centru în care se poate realiza hemostaza, se menține maxim 24h din cauza riscului de ischemie și perforație esofagiană.

Stentul Danis (Fig.11.7) este un stent metalic complet acoperit ce asigură tamponamentul varicelor esofagiene. Se menține maxim 7 zile din cauza riscului de ischemie.

TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) este o terapie de salvare, realizată pe cale percutană, recomandat pacienților cu risc ridicat de resângere, în special cei cu varice gastrice mari (vezi capitolul referitor la ciroza hepatică) .

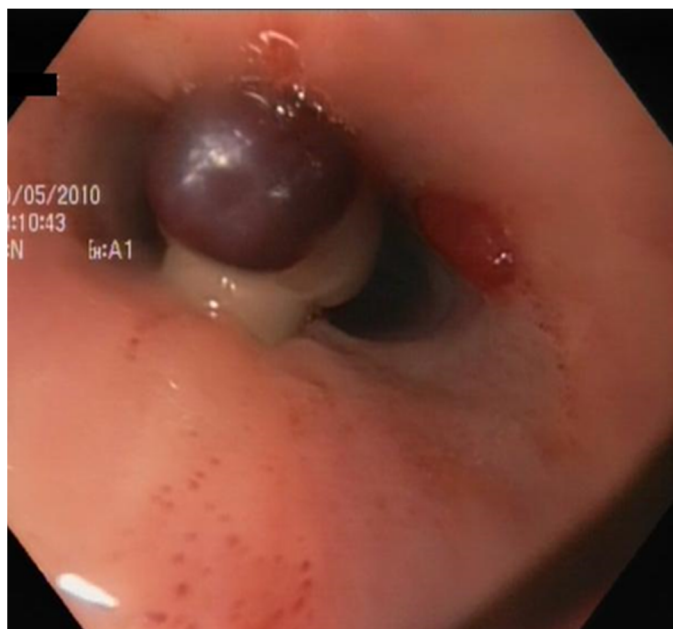


Fig. 11.4. Varice esofagiene ligaturate



Fig. 11.5. Ulcerație postligatură (ora 5), cu cheag de sânge aderent. La ora 2 se vizualizează un varic ligaturat cu inelul de ligatura pe loc



Fig. 11.6. Injectare cianoacrilat - se remarcă hemoragia în jet dintr-un varic fundic, și acul de injectare (albastru)



Fig 11.7. Stent Danis

e) Tratament medicamentos asociat.

Terapia endoscopică se asociază cu tratament medicamentos,

- La pacienții cu sângerare non-variceală se administrează IPP intravenos (80 mg bolus, apoi perfuzie continuă cu un ritm de 8mg/h timp de 72 h).
- La pacienții cu sângerarea variceală se administrează *medicație vasopresoare* (Terlipresina, Somatostatina, Octreotid).
- La pacienții cu ciroză hepatică decompensată (cu lichid de ascită) se administrează profilaxie antibiotică – Ceftriaxone 1g/24h – max 7 zile.

B. HEMORAGIILE DIGESTIVE INFERIOARE

Definiție și manifestări clinice

Hemoragia digestivă inferioară (HDI) este definită ca sângerarea care provine din tractul gastrointestinal situat sub ligamentul lui Treitz, incluzând jejunul, ileonul, colonul și rectul. Cauzele HDI variază în funcție de vârsta pacientului, comorbidități și localizarea exactă a sângerării.

Din tabloul clinic al HDI fac parte:

Rectoragia – eliminare de sânge roșu, proaspăt

Hematochezia – sângerare masivă (>1000 ml), cu sânge parțial sau deloc digerat (culoare similară vișinei putrede sau cu cheaguri de sânge).

Semne de hipovolemie – tahicardie, hipotensiune, paloare, confuzie, care pot merge până la tabloul de șoc, indicând pierdere semnificativă de sânge.

Etiologia HDI

1. Cauze colonice – sunt cele mai comune cauze de HDI, deoarece colonul este bine vascularizat și predispus la sângerări din multiple surse.

a) Diverticuloza este cea mai frecventă cauză de HDI la pacienții vârstnici (30-50% din cazurile de HDI). Sângerarea apare prin eroziunea arteriolelor care traversează diverticulii. Din punct de vedere clinic se caracterizează prin hematochezie masivă, brusc instalată, de obicei fără durere. Este autolimitantă în majoritatea cazurilor, dar poate necesita hemostază endoscopică, embolizare sau intervenție chirurgicală în caz de recidivă.

b) Angiodisplaziile reprezintă 10-20% din cauzele HDI. Sunt malformații vasculare submucoase, mai frecvente la pacienții >60 ani. Se caracterizează prin sângerare intermitentă, autolimitantă, afectând cel mai frecvent colonul drept.

c) Tumorile colorectale reprezintă 5-10% din cauzele HDI. Polipii mari și cancerul colorectal pot sângera intermitent sau masiv. Se caracterizează prin sângerare ocultă (al cărui singur semn este anemia feriprivă) sau vizibilă, de obicei intermitentă, asociată cu anemie feriprivă cronică, cu sau fără modificări ale tranzitului intestinal, cu test hemocult de obicei pozitiv.

d) Colita ischemică reprezintă 5-15% din cauzele HDI. Apare din cauza hipoperfuziei colonului, frecvent la pacienții cu ateroscleroză, insuficiență cardiacă sau hipotensiune severă. Se caracterizează prin durere abdominală bruscă, asociată cu hematochezie. Localizarea tipică este colonul stâng (zona de graniță între artera mezenterică superioară și inferioară). Diagnosticul se pune prin CT/angio CT abdominal, colonoscopie.

e) Colita infecțioasă e mai rară în regiunea noastră. Agenți patogeni implicați sunt *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* (EHEC), *Clostridium difficile* (colită

pseudomembranoasă - apare la pacienți tratați, cu consum de antibiotice și/sau IPP). Se caracterizează prin diaree cu sânge, febră, dureri abdominale.

f) Bolile inflamatorii intestinale (BII), includ rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH) (Fig. 11.8) și boala Crohn (vezi capitolul dedicat). Se caracterizează prin diaree cronică cu sânge, dureri abdominale și asociere cu manifestări extraintestinale (artrită, uveită, eritem nodos).

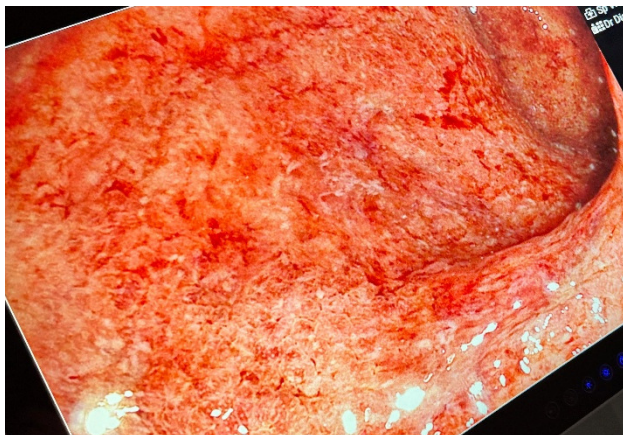


Fig.11.8 Sângerare difuză în RCUH

g) Hemoroizi și fisuri anale sunt cauze frecvente de sângerare minoră. Se caracterizează în cazul hemoroizilor prin rectoragie cu sânge roșu aprins, la sfârșitul defecației, fără durere, iar în cazul fisurilor anale prin durere la defecație, sânge roșu sau rozat pe hârtia igienică.

2. Cauze de la nivelul intestinului subțire (5-10%). Hemoragiile din intestinul subțire sunt mai greu de diagnosticat și necesită investigații precum video-capsula endoscopică sau enteroscopia.

a) Angiodisplaziile de intestin subțire sunt similare cu angiodisplaziile colonice. Apare mai ales în duoden și jejun și pot cauza sângerări obscure și anemie feriprivă cronică. Dacă sunt de volum mai mare se manifestă cel mai adesea prin melenă.

b) Tumori intestinale (leiomiome, GIST, metastaze, limfoame) sunt cauze rare de HDI, dar trebuie suspectate la pacienții cu sângerări oculte și anemie inexplicabilă.

c) Boala Meckel (diverticul Meckel) este o malformație congenitală care poate conține mucoasă gastrică ectopică, ducând la ulcerare și sângerare. Este frecventă la copii și adulți tineri. Diagnosticul se pune prin scintigrafie cu technetiu-99 (testul Meckel).

d) Boala celiacă și enteropatia cu pierdere de proteine pot cauza sângerare minoră și anemie feriprivă. Diagnosticul se pune prin biopsie duodenală.

3. Cauze iatrogene de HDI sunt în principal sângerările post-polipectomie (după rezechția unui polip colorectal) și complicațiile postoperatorii (anastomoze defectuoase). În aceste cazuri există istoricul de manevră medicală, iar sângerarea este de obicei cu sânge proaspăt sau hematochezie. O altă cauză este supradozarea tratamentului anticoagulant, care poate precipita o sângerare diverticulară, hemoroidală, etc.

4. Cauze vasculare, cum ar fi fistulele aorto-enterice sunt complicații rare ale anevrismului de aortă abdominală, având potențial letal.

Managementul HDI:

a) Stabilizarea pacientului este prioritară și include:

- Monitorizarea semnelor vitale și EKG;
- Acces venos dublu, administrare de fluide și transfuzii de sânge, dacă este necesar;
- Analize de laborator esențiale: hemogramă, uree, creatinină, teste de coagulare, enzime hepatice, glicemie;

b) purgația în scop hemostatic s-a dovedit a fi eficientă în hemoragia diverticulară. Se administrează o jumătate de porție de soluție pentru pregătire, sau o porție întreagă dacă starea pacientului permite efectuarea colonoscopiei.

c) tratamentul endoscopic diferă în funcție de etiologia HDI

- Diverticuloza colonică - se aplică hemoclipuri dacă se vizualizează vasul sângerând vizibil, sau se efectuează APC pentru sângerări difuze. La cazurile la care hemostaza endoscopică eșuează se recomandă embolizare arterială prin radiologie intervențională.
- Angiodisplazii - tratamentul de elecție este prin APC sau prin aplicarea de hemoclipuri dacă există un vas activ.
- Boala Inflamatorie Intestinală - sângerările difuze masive din RCUH pot fi tratate cu APC sau pulbere hemostatică, asociat bineînțeles cu tratamentul medicamentos al RCUH.
- Tumori colo-rectale - sângerările masive necesită tratament chirurgical de urgență dacă starea pacientului o permite și tumora este operabilă sau embolizare arterială prin radiologie intervențională.
- Hemoragiile post-polipectomie pot fi prevenite prin aplicarea profilactică de hemoclipuri sau endoloop în cazul polipectomiilor mari (>2 cm). Hemostaza se poate realiza prin aplicarea de hemoclipuri sau de Hemospray/Purastat.

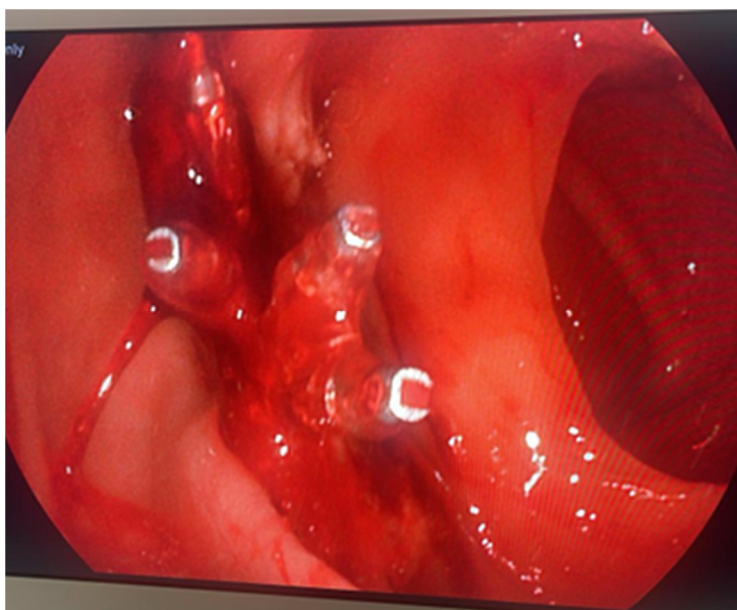


Fig. 11.9. Sângerare postpolipectomie controlată prin aplicarea de hemoclipuri

De reținut

- Hemoragiile digestive reprezintă urgențe medicale cu potențial letal, necesitând diagnostic și intervenție rapidă. Acestea sunt clasificate în hemoragii digestive superioare (HDS - cu origine în esofag, stomac, duoden) și hemoragii digestive inferioare (HDI - cu origine în jejun, ileon, colon), în funcție de localizarea sângerării raportată la ligamentul lui Treitz.
- Managementul pacientului cu hemoragie digestivă implică în primul rând reechilibrarea lui hemodinamică, endoscopia diagnostică și terapeutică nu se fac la un pacient în șoc hipovolemic.
- Înaintea endoscopiei, asociat tratamentului de reechilibrare, se poate începe tratamentul medicamentos (IPP în suspiciunea de HDS non-variceală, medicație vasopresoare în suspiciunea de hemoragie variceală).
- Purgația în scop hemostatic este utilă în HDI diverticulară.
- Terapia combinată (ex. injectare de adrenalină + hemoclip/coagulare termică) este superioară monoterapiei.

12. BOALA CELIACĂ

Definiție

Boala celiacă sau enteropatia glutenică este o boală autoimună sistemică generată de intoleranța din glutenul din cereale (grâu, secară, orz). Simptomele sunt digestive (date de afectarea mucoasei intestinale și de malabsorbție) și extra-intestinale. Elementul morfologic este reprezentat de atrofia mucoasei jejunale, iar dieta fără gluten duce la ameliorarea clinică și histologică a bolii.

Epidemiologie

Afecțiunea este răspândită în zonele cu climat temperat și are o evoluție cronică, cu apariție sau exacerbare după consumul de făinoase ce conțin gluten.

Prevalența bolii la nivel mondial este de 1%, fiind similară la copii și adulți. Apare în primele decade de viață, femeile fiind mai frecvent afectate (raportul femeii/bărbați 1.5:1).

Boala a fost amplu descrisă în Olanda după cel de al II-lea Război Mondial, deoarece lipsa de grâu din timpul războiului a dus la scăderea frecvenței bolii, iar introducerea din nou a grâului după război, a favorizat reapariția simptomelor. În ultimii 15 - 20 de ani, alături de formele tipice de boală, ce prezintă diaree, steatoree și malabsorbție, au apărut și forme latente de intoleranță la gluten, ce nu duc obligatoriu la atrofie vilozitară, ci doar la o jejunită interstițială sau preatrofică, cu un tablou clinic mai șters.

Afecțiunea este genetic indusă, având caracter familial. Rudele de gradul I ale pacienților afectați prezintă un risc de a dezvolta boală celiacă între 4-17%, iar pentru cei homozigoți pentru HLA DQ2 riscul crește la 30%.

Etiopatogenie

Boala celiacă apare prin interacțiunea factorilor de mediu, cu factori genetici și imunologici. Expunerea la gluten a persoanelor cu susceptibilitate genetică generează o cascadă de reacții imun-mediate având ca rezultat lezarea mucoasei intestinale.

În enteropatia glutenică, există un deficit genetic oligopeptidazic în enterocite, ducând la sensibilizarea acestora la alfa-gliadina (fracțiunea a III-a a glutenului). Gliadina se găsește în special în grâu și secară și mai puțin în orz și ovăz. Imunogenitatea glutenului din diverse arii geografice este variabilă și asta poate explica răspândirea diferită a bolii.

Contactul prelungit al enterocitului (în lipsa oligopeptidazei intestinale) cu gliadina nedigerată, va duce la un conflict imunologic local, prin formarea de complexe imune gliadină - anticorpi antigliadină. Aceste complexe imune se fixează pe mucoasa intestinală, stimulează agregarea limfocitelor T natural killer (NK) și eliberarea de mediatori pro-inflamatori care vor produce injurie tisulară, cu atrofie vilozitară și hiperplazie criptică.

Întreruperea alimentației cu gluten favorizează refacerea epiteliului vilozitar, ameliorarea tulburărilor de tranzit și a malabsorbției, cu condiția ca diagnosticul să se facă în primii 3 - 6 ani

de la debutul clinic al bolii. În formele avansate de boală, fenomenele de regenerare a mucoasei intestinale sunt extrem de lente sau absente.

Morfopatologie

Macroscopic mucoasa intestinală patologică apare sidefiu-albicioasă, cu absența vilozităților care dau aspectul catifelat normal.

Microscopic se vizualizează lipsa vilozităților normale, acestea apărând turtite, până la atrofie vilozitară totală în formele severe (Fig. 12.1); cu hiperplazie criptică și prezența de limfocite intraepiteliale.

Stadializarea bolii din punct de vedere histologic se face cu ajutorul clasificării Marsh modificată prin care se apreciază gradul atrofiei vilozitare, prezența hiperplaziei glandulare și infiltratul inflamator cronic.

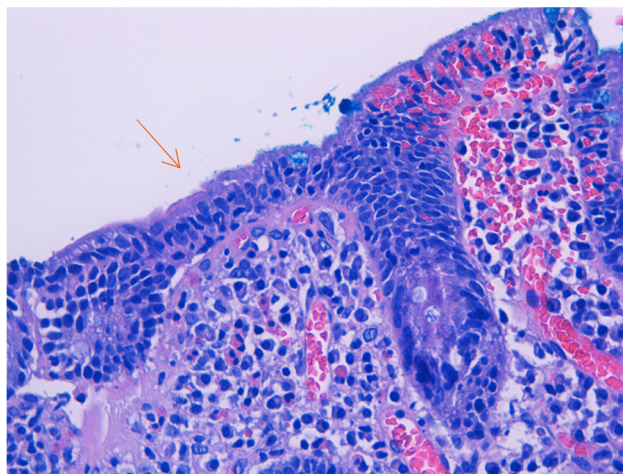


Fig. 12.1. Boala celiacă – atrofie vilozitară completă și multiple limfocite intraepiteliale.

Tablou clinic

Clinic, boala se corelează cu gradul de severitate și extensia leziuniilor la nivelul mucoasei intestinale. Boala celiacă poate fi *simptomatică* sau *asimptomatică* și poate fi diagnosticată la orice vârstă, adesea chiar în absența tabloului clinic clasic. *Tabloul clinic tipic* include diaree cu sau fără steatoree, edeme, scădere ponderală. În formele mai puțin tipice, semnele care ne fac să ne gândim la boala celiacă sunt: statură mică, infertilitatea, anemia neexplicată, sindrom de hepatocitoliză minimă fără etiologie, stomatite aftoase recidivante sau dermatite herpetiforme.

Dacă este vorba de boală celiacă cu *debut infantil*, copilul are dezvoltare normală până la introducerea făinoaselor în alimentație. Atunci începe să aibă scaune moi, cu miros neplăcut, și crampe intestinale. Apar anemia, hipoproteinemia, edemele și deficitul staturo-ponderal.

În *formele adultului* apar progresiv diareea, steatoreea și ulterior sindromul de malabsorbție. De obicei bolnavii prezintă de ani de zile scaune diareice (3 - 6 scaune/zi), asociate cu disconfort abdominal, borborigme. Debutul sindromului diareic este adesea insidios, de multe ori apare în copilărie, alteori după vârsta de 20 - 30 ani. De cele mai multe ori, diareea apare la 1 - 2 ore după o masă cu paste făinoase de grâu (pâine, spaghetti, fidea,

tăiței), dar în cursul bolii apar alte numeroase intoleranțe alimentare, ce fac apoi dificil diagnosticul. Elementele clinice importante pot fi corelarea simptomelor cu consumul de făinoase de grâu și ameliorarea lor la întreruperea de 2 - 3 săptămâni a acestora.

Multe dintre cazurile de boală celiacă prezintă *manifestări extraintestinale* precum: anemie feriprivă secundară, deficit staturo-ponderal, hipocalcemie, boli dermatologice – dermatita herpetiformă, osteoporoză, infertilitate, stomatită aftoasă, hipoplazia smalțului dentar, deficiențe de vitamine , tulburări psihiatrice, artrite etc.

Tablou biologic

Testele biochimice și hematologice pot pune în evidență anemie hipocromă microcitară, hiposideremică, sindrom de hepatocitoliză ușoară, în formele avansate fiind prezente semnele sindromului de malabsorbție cu hipoproteinemie, hipoalbuminemie, deficiențe vitaminice.

Testele serologice presupun determinarea anticorpilor specifici bolii celiace:

- anticorpii anti-transglutaminază tisulară IgA (sensibilitate și specificitate $\geq 95\%$) și dozarea nivelului seric total de IgA (deficitul de IgA este mai frecvent la pacienții cu boală celiacă);

- anticorpii anti-gliadină IgA;
- anticorpii anti-gliadină deamidată IgA;
- anticorpii anti-endomisium.

În ansamblu acești anticorpi prezintă o sensibilitate și specificitate $> 90\%$ pentru diagnosticul bolii celiace, iar titrurile lor cantitative se corelează cu extensia inflamației intestinale și gradul de atrofie vilozitară. Titrul anticorpilor din boala celiacă scade la valori normale în câteva luni, până la un an, de regim strict fără gluten, putând fi un test al complianței pacientului la regimul strict fără gluten.

Paraclinic

Endoscopia digestivă superioară cu prelevarea de biopsii multiple din duodenul I (la 10% din cazuri este afectat doar bulbul duodenal) și duodenul II. Aspectele endoscopice ce sugerează boala celiacă sunt: fisuri mucosale, mucoasă nodulară, atrofia mucoasei, dispariția faldurilor duodenale, cu aspectul mucoasei duodenale de "pământ crăpat de secetă" (Fig. 12.2). Din punct de vedere histologic leziunile sunt mai evidente la nivelul zonei proximale a intestinului subțire, dar în cazurile severe se pot extinde și spre ileon).

De reținut că serologia bolii celiace este pozitivă la 90 - 100 % din cazuri în formele avansate, dar mai scăzută uneori în stadiul inițial. De aceea, biopsia intestinală cu prelevarea de minim 4 fragmente se recomandă în toate cazurile suspectate.

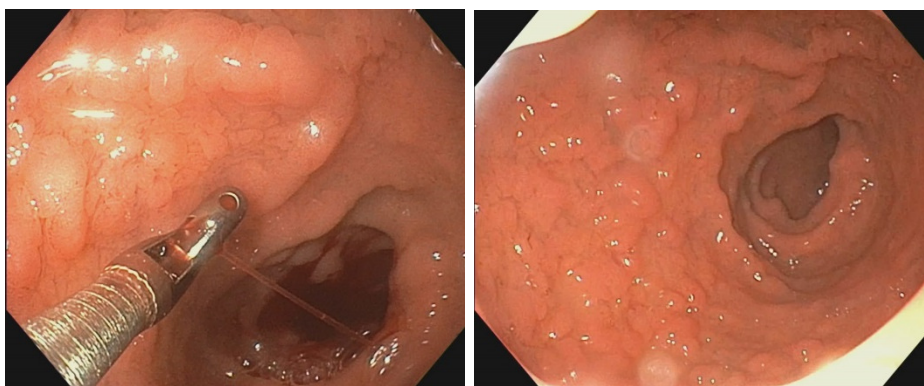


Fig. 12.2. Prelevare biopsii de la nivelul duodenului II la un pacient cu boală celiacă. Endoscopic se evidențiază o mucoasă duodenală cu aspect nodular și ștergerea faldurilor duodenale.

Alte teste paraclinice care se mai pot efectua în boala celiacă:

- teste genetice cu identificarea HLA-DQ8 și HLA-DQ2
- determinarea steatoreei – în cazul bolii celiace severe este de obicei între 7 și 50 g/zi;
- teste de absorbție intestinală alterate, cum ar fi testul cu D-xiloză;
- examinarea radiologică cu bariu a intestinului, care va releva de obicei anse dilatate;
- sindrom de malabsorbție prezent – fie selectiv (fier, acid folic, calciu), fie global;
- videocapsula endoscopică (poate fi utilă în boala celiacă refractară și suspiciunea de complicații).

Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza sindromului diareic, steatoreea și malabsorbția apărând mai târziu în evoluție. Anamneza alimentară, la fel ca antecedentele familiale, pot sugera diagnosticul. Asocierea biopsiei intestinale cu prezența serologiei pozitive pentru boala celiacă reprezintă “gold standardul” în ceea ce privește diagnosticul bolii.

De reținut necesitatea de a ne gândi la boala celiacă atunci când întâlnim anemii feriprive neelucidate, la femei cu osteoporoză apărută înainte de 50 ani, în deficitul staturo-ponderal la copii, pubertate întârziată, la pacienții cu diabet zaharat sau tiroidită Hashimoto (care au o probabilitate de a avea boală celiacă de 1/30), în leziuni aftoide recidivante bucale sau în dermatite herpetiforme.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu alte boli care evoluează cu diaree cronică:

- deficitul de lactază, în care diareea este asociată cu consumul de lapte și derivate, test pozitiv de intoleranță la lactoză;
- boala Crohn, în care este prezent sindrom inflamator, calprotectina fecală este mare, iar aspectul endoscopic este tipic;
- TBC intestinal, de asemenea cu sindrom inflamator, aspect endoscopic modificat, Quantiferon pozitiv, eventual culturi pozitive pentru bacilul Koch;
- pancreatită cronică, cel mai frecvent cu istoric de alcoolism, cu tablou imagistic caracteristic, etc.

Complicațiile posibile sunt malabsorbția cu malnutriție, intoleranță la lactoză, cancer intestinal, boala arterială coronariană, fiind mai frecvente în cazurile nediagnosticate sau în cazurile fără complianță la dieta fără gluten.

Evoluția și prognosticul depind de momentul diagnosticului.

În cazurile nediagnosticate va apărea progresiv malabsorbția, care va duce, în cazuri severe, la moarte. Riscul de a dezvolta limfom intestinal crește la pacienții simptomatici și cu expunere prelungită la alimente care conțin gluten. Alte cancere favorizate de boala celiacă sunt cancerul esofagian și cancerul intestinului subțire.

În cazul pacienților diagnosticați și care sunt complianți la dieta strictă fără gluten, evoluția și prognosticul bolii celiace sunt favorabile, cu dispariția sindromului diareic, a steatoreei, a malabsorbției și cu o rată de apariție a limfomului intestinal mai redusă.

Tratament

1. Regim igienico-dietetic. Dieta fără gluten trebuie să fie foarte strictă și pe durata întregii vieți. Astfel, se vor exclude din dietă preparate din grâu, orz, secară și ovăz (atenție la posibila contaminare cu gluten în timpul măcinării).

Grupele alimentare fără gluten sunt reprezentate de legume, fructe, lactate, carne, pește, fasole, nuci, alune. Dintre cerealele fără gluten enumerăm: orez, porumb, soia, linte, mei, quinoa, yucca. Aceste produse pot fi consumate de către pacienții cu boală celiacă.

După instituirea dietei fără gluten apare în câteva zile-săptămâni ameliorarea simptomelor clinice, care precede normalizarea titrului de anticorpi (care poate dura de la câteva luni până la 1 an) și este urmată de normalizarea sau ameliorarea tabloului histologic. Boala se vindecă complet (la examenul morfopatologic) în general după 3 - 5 ani de regim strict fără gluten.

Supravegherea respectării regimului se poate face prin dozarea anticorpilor anti-transglutaminază tisulară Ig A. Ghiduri recente recomandă biopsia de urmărire la 24 luni de dietă fără gluten, ameliorarea/normalizarea tabloului histologic corelându-se cu aderența la dieta fără gluten.

Există în comerț multiple produse fără gluten, dar este necesară verificarea și inscripționarea clară a tuturor produselor alimentare. De asemenea, există asociații ale bolnavilor cu boală celiacă, forumuri on-line, unde aceștia dezbat problemele legate de boală, cât și pe cele de alimentație, fiind publicate și rețete de gătire a alimentelor fără gluten.

2. Medicamentos. În boala celiacă medicația necesară se adresează complicațiilor și corectării deficitelor nutriționale. În formele de boală celiacă refractară, când nu apare răspunsul clar la eliminarea glutenului alimentar (posibil faze avansate), se poate administra tratament cu corticosteroizi orali în doze mici pentru o perioadă de 4 - 8 săptămâni, care pot ameliora simptomatologia clinică.

De reținut

- Boala celiacă sau enteropatia glutenică este o boală autoimună sistemică generată de intoleranța din glutenul din cereale.
- Tabloul clinic tipic include diaree cu sau fără steatoree, edeme, scădere ponderală. Poate evolua și asimptomatic, anemia feriprivă fiind unul din indicii.
- Manifestările extraintestinale cele mai importante sunt: anemie feriprivă secundară, deficit staturo-ponderal, dermatita herpetiformă, osteoporoză, infertilitate, stomatită aftoasă, deficiențe de vitamine.
- Testele serologice specifice bolii celiace includ anticorpii anti-transglutaminază tisulară IgA; anticorpii anti-gliadină IgA; anticorpii anti-gliadină deamidată IgA; anticorpii anti-endomisium.
- Examenul histopatologic vizualizează lipsa vilozităților normale, acestea apărând turtite, până la atrofie vilozitară totală în formele severe, cu hiperplazie criptică și prezența de limfocite intraepiteliale.
- Aspectele endoscopice ce sugerează boala celiacă sunt prezența la nivelul mucoasei duodenale de fisuri mucosale, mucoasă nodulară, atrofia mucoasei, dispariția faldurilor duodenale, cu aspectul mucoasei duodenale de "pământ crăpat de secetă".
- Nediagnosticată, boala celiacă poate evolua spre malabsorbție severă, cu steatoree, deficit ponderal, edeme și ascită hipoproteice, chiar deces.
- Tratamentul constă în dieta strictă fără gluten, urmată de remisiune clinică în câteva săptămâni, biologică în câteva luni și histopatologică în câțiva ani.

13. DEFICITUL DE DIZAHARIDAZE (DEFICITUL DE LACTAZĂ)

Definiție

Deficitul de dizaharidaze este o entitate clinică relativ frecventă, determinată de absența sau secreția insuficientă de dizaharidaze la nivel enteral. Această patologie nu este întotdeauna recunoscută, motiv pentru care poate genera o suferință digestivă cronică.

Fiziopatologie

Glucidele alimentare sunt ingerate sub formă de monozaharide (glucoză, fructoză, galactoză), dizaharide (lactoză, sucroză, maltoză și trehaloză) și oligozaharide digerabile (amidon, glicogen) și nedigerabile (fibre vegetale de celuloză și hemiceluloză).

Dizaharidazele (enzimele glicolitice intestinale) sunt reprezentate de lactază, maltază, sucrază și trehalază, sunt secretate la nivelul „marginii în perie” a enterocitelor, sunt eliminate în lumenul intestinal unde degradează dizaharidele în monozaharide. Distribuția și activitatea dizaharidazelor variază de-a lungul intestinului subțire, fiind mai bine reprezentate la nivelul jejunului proximal. Există o programare genetică a secreției de dizaharidaze, pierderea capacității de sinteză poate fi expresia acestei programări.

Deficitul de dizaharidaze poate fi:

- *congenital* (de exemplu deficitul congenital de lactază în care noul născut nu tolerează laptele de la naștere; deficitul congenital de sucrază; de maltază sau trehalază).
- *dobândit* în timpul vieții, care la rândul lui care poate fi tranzitoriu sau definitiv (cel mai frecvent este deficitul de lactază, cu intoleranța adultului la lapte).

Absența sau reducerea activității dizaharidazelor la nivelul epitelului mucoasei intestinale vor face imposibile degradarea dizaharidelor în monozaharide și respectiv absorbția acestora. Într-o primă etapă apare creșterea osmolarității intraluminală, cu transfer de apă în lumen și creșterea volumului chilului intestinal, cu stimularea secundară a osmo- și chemoreceptorilor intestinali, care va determina producerea de mediator chimici prokinetici (serotonina, bradikinina). În plus, dizaharidele care nu sunt digerate și absorbite la nivelul intestinului subțire sunt descompuse la nivelul colonului sub acțiunea florei bacteriene. Fermentarea bacteriană determină formarea acizilor grași cu lanț scurt (butirat, lactat, propionat, acetat), precum și producerea de gaze (dioxid de carbon, hidrogen, metan). Aceste fenomene determină clinic apariția scaunelor acide, diareice, cu borborigme, distensie abdominală și flatulență după ingestia unui dizaharid.

De reținut că amploarea manifestărilor clinice depinde de gradul deficitului de dizaharidază (total sau parțial) și de cantitatea de dizaharid consumată.

Având în vedere că cea mai frecventă deficiență întâlnită în practica clinică curentă este deficitul de lactază, vom descrie această entitate, care, de altfel, reprezintă un model și pentru celelalte deficite dizaharidazice.

DEFICITUL DE LACTAZĂ

Definiție

Deficitul de lactază se referă la reducerea sau lipsa secreției de lactază la nivelul epiteliului mucoasei intestinale.

Epidemiologie

Din punct de vedere epidemiologic, există o mare variabilitate a deficitului de lactază în funcție de aria geografică. Astfel, populațiile care nu consumă în mod tradițional lapte (aborigenii din Australia, eschimoșii, indienii din America, chinezii) prezintă deficit de lactază la adulți în proporție de 40-90% din cazuri. Populațiile care, de-a lungul istoriei, au crescut animale (europenii și descendenții lor), au un procent destul de scăzut al deficitului lactazic la adult (în nordul Europei fiind de 5-15%).

Există astfel un **deficit congenital de lactază**, care se manifestă imediat după naștere, cu apariția diareei.

Deficitul primar de lactază cu debut tardiv este o situație relativ normală. Astfel, după oprirea alăptării la sugar, are loc o represie a activității lactazice. Un adult mai are aproximativ 5-10% din secreția de lactază a noului născut. Acest deficit primar reprezintă o condiție ereditară de grup etnic, fără legătură cu așezarea geografică, condițiile de mediu sau consum actual de lapte. Se consideră că persistența activității lactazice reprezintă o mutație genetică adaptativă (produsă la populațiile crescătoare de animale și consumatoare de lapte), iar deficitul de lactază fiind o condiție relativ normală.

Deficitul de lactază dobândit (secundar) se datorează reducerii secreției de lactază, de obicei secundară inflamației intestinale (gastroenterite acute, boala Crohn, colita microscopică, lambliază, enterită de iradiere, sindromul de intestin scurt, în boala celiacă temporară până la remisia atrofiei vilozitare prin dieta fără gluten). Deficitul dobândit de lactază poate fi temporar, secreția de lactază revenind la normal după remisia inflamației intestinale.

Fiziopatologie

Deficitul de lactază va genera malabsorbția lactozei în intestinul subțire. Astfel, lactoza va trece prin procesul de fermentare bacteriană de la nivelul colonului cu producerea de gaze și acizi grași cu lanț scurt. Clinic, acest proces va duce la apariția de durere abdominală, borborisme și diaree după administrarea de lactoză. Activitatea lactazei scade în mod fiziologic după ablațarea sugarului și este mai lent recuperabilă după leziuni enterocitare comparativ cu celelalte dizaharidaze.

Morfopatologie

La examenul microscopic, mucoasa intestinală are aspect normal, inclusiv vilozitățile și "marginea în perie". Folosirea unor tehnici imunohistochimice pune în evidență scăderea sau absența aparatului enzimatic la nivelul marginii în perie. Doar în deficitul de lactază secundar apar modificările bolii de bază.

Tablou clinic

Semnele clinice ale bolii sunt relativ tipice, cu toate acestea sunt adesea ignorate de bolnav ani de zile. Semnele bolii diferă în funcție de intensitatea deficitului de lactază și de cantitatea de lactoză consumată. În mod tipic, după consumul de lapte sau a derivatelor de lapte, la bolnavul cu deficit de lactază apar, la câteva zeci de minute, balonare, borborigme, scaune apoase explozive, flatulență.

Simptomatologia este mai accentuată la pacienții cu boli funcționale gastrointestinale sau coafectări psihiatrice din cauza hipersensibilității lor viscerale.

Cel mai greu de tolerat este laptele dulce, apoi iaurtul, chefirul, cel mai bine tolerate fiind brânzeturile fermentate sau nu. Intensitatea simptomelor depinde și de cantitatea de lactat ingerat, precum și de frecvența ingestie de lactat (prin epuizarea rezervelor de lactază de la nivel enterocitar)

Tablou biologic

Pacienții cu intoleranță la lactoză prezintă un profil biologic normal. În deficitul secundar de lactază pot apărea modificări legate de patologia de fond (anemie, sindrom inflamator etc.)

Paraclinic

Testele respiratorii utilizează marcarea lactozei cu C14, cu determinarea CO2 marcat în aerul expirat (este un marker al lactozei resorbite), sau doar cu lactoză, cu determinarea H2 în aerul expirat (o creștere a H2 expirat > 20 ppm la 3-6 ore de la ingestie sugerează un deficit de lactază, fiind un marker al lactozei neresorbite).

Testarea hidrogenului în aerul expirat este un test simplu care necesită o minimă pregătire prealabilă: post alimentar 12 ore și evitarea alimentelor care se digeră încet precum fasolea, mazărea, linte cu 24 de ore înainte de testare.

Testarea propriu-zisă se face dimineața, pacientul este rugat să sufle într-un aparat care va măsura cantitatea bazală de H2, apoi va bea o soluție care conține lactoză. Ulterior, pacientul este rugat să sufle din nou în aparat la cca. 30 min, testarea durează 2-3 ore. Creșterea semnificativă a H2 în respirație confirmă intoleranța la lactoză.

Testul genetic – prin determinarea genotipului C/T se poate stabili predispoziția genetică și poate face diagnosticul diferențial între deficitul primar sau secundar.

Testul de toleranță la lactoză (TTL) constă în 3 faze: clinică, biologică și radiologică. I se determină bolnavului glicemia a jeun, după care se administrează 50 g lactoză în 400 ml apă și un pachet de sulfat de bariu. Se recoltează glicemii la 30, 60, 90 și 120 de minute (simplificat, doar la 1 și 2 ore) și se efectuează o radiografie abdominală pe gol la o oră.

Interpretarea rezultatelor:

- clinic - apariția simptomatologiei tipice indică un test clinic pozitiv (posibilități de eroare după gastrectomie, când, nemaivând frâna pilorică, apare diareea osmotică dată de lapte);
- biologic - absența creșterii glicemiei cu mai mult de 25% din valoarea a jeun este un test pozitiv (nedesfăcându-se lactoza în glucoză și galactoză, glicemia va rămâne în platou);

- radiologic: va apărea diluția masei baritate (prin hipersecreție), aeroenterie cu distensia anselor și un tranzit intestinal foarte accelerat; de obicei, coloana de bariu ajunge în colon la o oră.

Biopsie intestinală cu determinarea lactazei - necesită, ideal, o biopsie jejunală sau eventual o biopsie duodenală la endoscopia digestivă superioară, cu determinarea valorii lactazice (permite o evaluare cantitativă a deficitului). Metoda este laborioasă, costisitoare, necesită biopsie.

Diagnostic

Anamneza reprezintă primul pas pentru diagnostic, pacientul prezintă simptomele tipice legate de ingestia produselor cu conținut de lactoză.

Pornind de la semnele clinice evidente sau de suspiciune clinică, se poate efectua, la nivel de ambulator, o probă alimentară, cerând bolnavului să ingere 250-300 ml lapte, pe stomacul gol, fără alte alimente, și să urmărească efectul timp de 2-3 ore. Dacă apar semnele clinice descrise, diagnosticul este clar.

Diagnostic pozitiv se face pe semnele clinice completate cu unul din testele descrise mai sus. Formele ușoare sunt mai dificil de diagnosticat.

Diagnostic diferențial trebuie făcut cu:

- alergia la lapte (uneori, la copii), alte alergii alimentare,
- intoleranța osmotică la lapte (stomac rezecat),
- intoleranța psihogenă la lapte (pacienții au “scârbă” față de lapte).

Evoluția bolii la adult este favorabilă, deoarece majoritatea pacienților își echilibrează și modifică dieta evitând lactatele până disconfortul dispare. În unele cazuri, mai ales nediagnosticate, pot apărea condiționări multiple, cu diaree prelungită, uneori chiar malabsorbție.

Tratament

1. Igieno-dietetic. Tratamentul are ca scop reducerea simptomatologiei pacientului și presupune limitarea aportului sau scoaterea completă a laptelui și produselor lactate din alimentație (aceasta depinzând de rezerva de lactază existentă).

În deficitul primar de lactază se recomandă eliminarea laptelui și a produselor din lapte din dietă.

La adult dieta strictă fără lactoză nu este necesară deoarece pacienții cu deficit de lactază pot tolera 5-10 g de lactoză (echivalentul a 100-250 ml lapte) care pot fi consumate pe parcursul zilei fără apariția simptomelor. Educația pacientului privind conținutul de lactoză al diferitelor preparate este importantă, lactoza poate fi prezentă și în alte tipuri de produse alimentare (budinci, ciocolata, bomboane, unele supe-creme etc.). O cană de lapte conține aproximativ 12 g de lactoză, în ordine descrescătoare a conținutului de lactoză situându-se iaurtul, brânza proaspătă și brânzeturile fermentate.

Se poate folosi laptele fără lactoză (mai ales pentru deficitul congenital de lactază, când alimentația noului născut se face foarte restrictiv). În Tabelul 13. I este prezentat conținutul orientativ de lactoză al diferitelor alimente, acesta poate varia în funcție de brand și tipul de procesare.

Tabelul 13.I. Conținutul orientativ în lactoză regăsit în diverse alimente sau preparate alimentare.

Aliment	Conținut de lactoză (g lactoză/100g)
Lapte condensat	9
Înghețată	5
Lapte de vacă	4,8
Lapte de capră	4,1
Iaurt	4
Ciocolată cu lapte	3,7
Smântână	3
Brânză de vaci	2,7
Brânză mozzarella	0,5
Unt	0,5
Brânză cheddar	0,1

2. Tratament medicamentos. Constă din administrarea de suplimente alimentare ce conțin lactază (de origine bacteriană), cum ar fi preparatele lactaza, Laluk, Lact-Aid, Digex plus. Administrarea, concomitent cu masa, a 2-3 tb de preparate ce conțin lactază va asigura asimilarea lactozei și va împiedica apariția simptomatologiei clinice. Aceste preparate sunt disponibile și în drogherii, nefiind nevoie de prescripție medicală.

În 50-80% din cazuri dieta de tip low FODMAP poate fi eficientă. De asemenea, administrarea de prebiotice de tipul Lactobacillus și Bifidobacterium poate fi benefică. În cazul unui puseu acut de gastroenterită se recomandă restricționarea temporară a aportului de lactoză.

Celelalte deficite dizaharidazice sunt foarte rare. În **deficitul de sucrază** se va exclude zahărul, în **deficitul de maltază** se va exclude amidonul, iar în **deficitul de trehalază** se exclud ciupercile tinere.

De reținut

- Deficitul de dizaharidaze este o entitate clinică relativ frecventă, determinată de absența sau secreția insuficientă de dizaharidaze la nivel enteral.
- Dizaharidazele (lactază, maltază, sucrază, trehalază), sunt secretate la nivelul „marginii în perie” a enterocitelor eliminate în intestin, unde degradează dizaharidele în monozaharide.
- Amploarea manifestărilor clinice depinde de gradul deficitului de dizaharidază (total sau parțial) și de cantitatea de dizaharid consumată.
- Cel mai frecvent întâlnit deficit de dizaharidază este cel de lactază și se referă la reducerea sau lipsa secreției de lactază la nivelul epiteliului mucoasei intestinale.
- Semnele clinice ale bolii sunt relativ tipice, diferă în funcție de intensitatea deficitului de lactază și de cantitatea de lactoză consumată. Tipic, după consumul de lapte sau a derivatelor

de lapte, la câteva zeci de minute apar balonare, borborisme, scaune apoase explozive, flatulență.

- Cel mai greu de tolerat este laptele dulce, apoi iaurtul, chefirul, cel mai bine tolerate fiind brânzeturile.

- Diagnosticul se pune pornind de la tabloul clinic (adesea suficient) și poate fi confirmat prin testul de toleranță la lactoză, teste respiratorii, test genetic (în lipsa tabloului clinic acesta din urmă nu este suficient pentru diagnostic).

- Tratamentul igienico-dietetic presupune limitarea aportului sau scoaterea completă a laptelui și produselor lactate din alimentație.

- Tratament medicamentos constă din administrarea de suplimente alimentare ce conțin lactază (de origine bacteriană).

- Celelalte deficite dizaharidazice sunt foarte rare. În deficitul de sucrază se va exclude zahărul, în deficitul de maltază se va exclude amidonul, iar în deficitul de trehalază se exclud ciupercile tinere.

14. SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Definiții

Sindromul de malabsorbție (SM) este o situație patologică în care asimilarea nutrienților este dificilă sau imposibilă datorită unor tulburări la nivelul digestiei, transportului sau absorbției acestora, cu repercusiuni sistemice. Poate afecta macronutrienții (proteine, glucide, grăsimi) sau/și micronutrienții (vitamine, electroliți) rezultând în eliminarea lor fecală excesivă, simptome gastrointestinale și deficiențe nutriționale. Termenul „sindrom de malabsorbție” include maldigestia și malabsorbția propriu-zisă.

Maldigestia este cauzată de deteriorarea proceselor digestive intraluminale (de exemplu în insuficiența pancreatică) sau la nivelul mucoasei intestinale (de exemplu în deficitul de lactază), responsabile de scindarea alimentelor în principii alimentari absorbabili

Malabsorbția se datorează unor perturbări ale mecanismelor de transport transparietal al produșilor finali ai digestiei la nivelul mucoasei intestinale precum și prin căile limfatice și sanguine. Malabsorbția este întâlnită în boli intestinale cu distrucția mucoasei (de exemplu în boala Crohn) unde digestia s-a realizat corespunzător.

Sindromul de malabsorbție poate fi global sau selectiv. În **malabsorbția globală** sunt afectați toți principii alimentari, aceasta apărând în boli asociate cu o afectare extinsă a mucoasei, sau când suprafață de absorbție este redusă producându-se astfel tulburări de absorbție a tuturor componentelor alimentare (de exemplu în boala celiacă sau sindromul de intestin scurt). **Malabsorbția selectivă** este cauzată de boli care interferează cu absorbția unui singur nutrient sau a unei game limitate de nutrienți. Un exemplu este anemia Biermer asociată gastritei atrofice, o boală care duce la absorbția defectuoasă a cobalaminei (vitamina B12).

Noțiuni de fiziologie a digestiei

Digestia proteinelor. La nivelul stomacului, sub acțiunea pepsinei și a acidului clorhidric, proteinele alimentare sunt transformate în peptone. Ulterior, la nivelul duodenului, proteazele pancreatice (chimotripsina, tripsina) scindează peptonele până la aminoacizi, bipeptide și oligopeptide. La nivelul marginii în perie a mucoasei intestinale, sub acțiunea oligopeptidazelor, bi- și oligopeptidele sunt scindate în aminoacizi.

Digestia glucidelor. Glucidele alimentare sunt influențate foarte puțin de amilaza salivară deoarece aceasta este rapid inactivată de pH -ul gastric acid. La nivelul intestinului, sub acțiunea amilazei pancreatice glucidele vor fi descompuse în dizaharide, care, sub acțiunea dizaharidazelor de la nivelul marginii în perie intestinale, vor fi transformate în monozaharide (glucoza, fructoza, galactoza).

Digestia lipidelor. Lipidele alimentare sunt emulsionate și micelizate la nivelul intestinului subțire sub acțiunea sărurilor biliare. Ulterior, sub acțiunea lipazei pancreatice, trigliceridele vor fi descompuse în monogliceride și acizi grași liberi. O condiție pentru ca lipaza să poată acționa este un pH neutru, realizat prin neutralizarea HCl gastric de către bicarbonatul din suc pancreatic.

Noțiuni de fiziologie a absorbției

Absorbția proteinelor se face activ (cu consum de energie) sub formă de aminoacizi, predominant la nivelul jejunului proximal.

Absorbția glucidelor se face sub formă de monozaharide, la nivelul jejunului proximal, în mod activ pentru glucoză și galactoză, și pasiv pentru fructoză. Xiloza, un monozaharid pentozic, este absorbită activ la concentrații joase și pasiv, prin difuziune, la concentrații mari.

Absorbția lipidelor, descompuse în monogliceride și acizi grași liberi, se face în principal în primii 100 cm ai jejunului și într-o măsură mai mică în ileon. Inițial mecanismul este pasiv pentru străbaterea membranei celulare, ulterior necesitând consum energetic.

Absorbția fierului are loc în duoden și în primele anse intestinale, sub formă redusă. Transportul în interiorul enterocitului se face cu ajutorul feritinei, iar în circulație fierul este preluat de siderofilină.

Vitamina B₁₂, factorul extrinsec, se leagă de factorul intrinsec secretat la nivelul stomacului. Vitamina B₁₂ se absoarbe în ileonul terminal, unde există receptori care recunosc complexul factor intrinsec - factor extrinsec.

Vitaminele liposolubile (A, D, E, K) sunt absorbite în jumătatea proximală a intestinului subțire.

Electrolitii și apa sunt absorbiți atât pasiv cât și activ, în duoden și ileon, în timp ce Na și K sunt absorbiți și în colon.

Etiologia sindromului de malabsorbție

Sindromul de malabsorbție este determinat de întrepătrunderea în măsură variabilă a maldigestiei cu malabsorbția propriu-zisă ale căror principale cauze sunt prezentate în Tabelul 14.I și 14.II

Tabelul 14.I. Cauze ale maldigestiei

<i>Gastrice</i>	<i>Biliare</i>	<i>Pancreatice</i>	<i>Intestinale</i>
- gastrectomia Billroth II, - gastroentero-anastomoza (GEP), - sindrom Zollinger Ellison	- boli hepatice cronice, - obstrucții biliare cronice	- pancreatita cronică, - fibroza chistică pancreatică	- deficitul de dizaharidaze (lactaza, maltaza, sucraza, trehalaza), - sindromul de ansă oarbă - prin suprapopulare bacteriană (SIBO)

Tabelul 14.II. Cauze ale malabsorbției intestinale

<i>Epiteliu intestinal de absorbție anormal</i>	<i>Sindrom de intestin scurt</i>	<i>Transport intestinal anormal</i>	<i>Viteza de tranzit intestinală crescută</i>
- boala celiacă (Fig.14.1), - boala Whipple, - amiloidoza intestinală, - ischemie intestinală cronică, - boala Crohn intestinală (Fig.14.2), - sprue tropical, - TBC intestinal	- postchirurgical, - fistule enterocolice, - by-pass intestinal chirurgical	- limfom intestinal, - limfangiectazia intestinală idiopatică, - pneumatoza chistică congenitală	- Hipertiroidie, - diaree cronică (rectocolita hemoragică, boala Crohn, sindromul Verner -Morrison = holera pancreatică)



Figura 14.1. Imagine endoscopică a duodenului în boala celiacă—aspect nodular al mucoasei, dispariția pliurilor și prezența fisurilor la nivelul mucoasei, aspect de „pământ crăpat”.

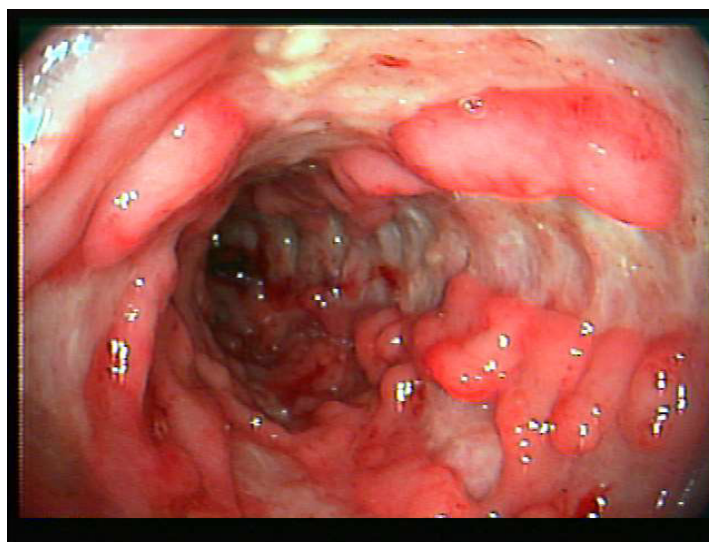


Figura 14.2. Imagine endoscopica a colonului în boala Crohn – leziuni aftoide și ulceratii profunde liniare

Tablou clinic

Sindromul de malabsorbție trebuie suspectat la pacienții cu diaree cronică, scădere în greutate sau deficiențe nutriționale fără o cauză evidentă. În cazurile severe apare *steatoreea* (scaune moi, deschise la culoare, cu miros rânțed, aderente la toaletă) definită ca o pierdere prin scaun a mai mult de 5 g grăsimi/ 24 ore. Simptomatologia clinică variază în funcție de tipul de malabsorbție.

Astfel, în *malabsorbția lipidelor* pacientul va prezenta diaree cu scaune voluminoase, gălbui iar în formele severe steatoree. Malabsorbția lipidelor va determina un deficit al vitaminelor liposolubile și pierderea excesivă fecală a calciului și magneziului.

În *malabsorbția carbohidraților* pacientul va prezenta balonare, flatulență, scaune acide, diaree apoasă, fenomene care apar la circa 1 oră după ingestie de carbohidrați.

În *malabsorbția de proteine* semnele clinice predominante sunt edemele și ascita (secundare hipoalbuminемiei), atrofiile musculare, amenoree.

În *malabsorbția de vitamina B12 și acid folic* pacientul va prezenta semne neurologice (parestezii, ataxie, tulburări de echilibru, pierderea simțului vibrator), precum și paloare tegumentară determinată de anemie.

Deficiența *absorbției fierului* va produce paloare tegumentară (datorată anemiei), glosită, pagofagia.

Tulburările de *absorbție ale vitaminelor din grupul B* pot genera cheiloză, glosită nedureroasă, stomatită angulară, pelagra, nevrită de tip beri-beri, neuropatie periferică, acrodermită.

Tulburările *absorbției calciului, vitaminei D și magneziului* pot genera parestezii, tetanie, osteopenie, osteomalacie, fracturi pe os patologic. Pot fi prezente semnul Chvostek și Trousseau, precum și dureri la nivelul membrelor inferioare și superioare.

Deficiența *absorbției vitaminei K* generează tulburări de coagulare, concretizate prin gingivoragii, hematoame, epistaxis.

Bolile endocrine sunt frecvente și sunt datorate malabsorbției de proteine sau/și lipide, care sunt substraturi pentru hormoni. Astfel, pot apărea insuficiență hipofizară (cu tulburare de creștere la copii), insuficiență cortico-suprarenaliană (boala Addison) și insuficiența gonadică (impotență, amenoree, infertilitate).

Pe lângă simptomele clinice asociate cu sindroamele de malabsorbție, există și *semne ale bolii care a cauzat malabsorbția*. Durerea abdominală este prezentă în mod constant în cazul pacienților unde malabsorbția este cauzată de boala Crohn, pancreatită cronică, mai puțin în limfomul intestinal, durerea ulceroasă persistentă în sindromul Zollinger-Ellison etc.

Tablou paraclinic

Atunci când anamneza și examenul clinic obiectiv ridică suspiciunea de sindrom de malabsorbție, evaluarea inițială trebuie să cuprindă analize uzuale cu rol de a susține diagnosticul și de a aprecia extensia deficitelor care trebuie corectate. Acestea vor include: hemograma, frotiu periferic, albumină, folati, feritină, capacitatea totală de legare a fierului, vitamina B12 în ser, vitamina D, ionogramă serică (calciu, fosfor, magneziu) .

Aceste teste uzuale trebuie completate cu teste specifice pentru diagnosticul malabsorbției

1. Testele de evaluare a malabsorbției lipidelor:

- *Măsurarea grăsimilor fecale* pe o perioadă de 72 de ore este metoda gold standard și certifică prezența steatoreei. La o ingestie de 100 g de lipide timp de 72 de ore, eliminarea a mai mult de 7g/zi este patologică. Valoarea normală a grăsimilor fecale este cuprinsă între 1-5% din cantitatea ingerată.
- *Colorația cu Sudan III a scaunului* – e un test semicantitativ, lipidele eliminate în scaun vor fi colorate în roșu
- *Examenul coprologic* - care permite numărarea globulelor de grăsime eliminate prin scaun
- *Steatocritul acid* - detectează steatoreea într-o mostră de scaun - cu o sensibilitate de 100% și specificitate de 95%
- *Analiza reflectanței în infraroșu apropiat (NIRA)* - precizie comparabilă cu măsurarea grăsimilor fecale pe 72 de ore, dar mai rapidă; de asemenea, măsoară azotul și carbohidrații.

2. Teste de evaluare a malabsorbției proteinelor:

- *Examen coprologic* – cu evidențierea de fibre musculare nedigerate sau parțial digerate în examenul de scaun
- *Determinarea azotului fecal* – după ingestia 100-120 g proteine/zi, o valoare sub 2,5g/24h este considerată patologică.

3. Explorarea malabsorbției carbohidraților:

- *Testul respirator cu hidrogen* - acuratețe limitată
- *Testul de toleranță la lactoză*

- *Testul cu D-xiloză* diferențiază SM pancreatogen (testul este normal) de cel intestinal (unde testul este alterat). Testul constă din administrarea orală a 25 g de D-xiloză și apoi colectarea urinei timp de 5 ore. O eliminare urinară sub 5 g semnifică o tulburare de absorbție intestinală.

4. *Teste de evaluare a funcționalității pancreatice*

Pacienții care sunt mari consumatori de alcool și prezintă un sindrom dureros abdominal, pe lângă semnele clinice generale de malabsorbție trebuie investigați prin ecografie abdominală, ecoendoscopie, computer tomografie sau rezonanță magnetică, punându-se astfel în evidență alterările parenchimului pancreatic.

Testul elastazei fecale I este util în diagnosticul insuficienței pancreatice incipiente; dozarea nivelului VIP-ului (vasoactiv intestinal polypeptide) poate pune diagnosticul de VIP-om sau holeră pancreatică (diaree severă, apoasă) cu hipopotasemie severă.

5. *Alte investigații paraclinice în funcție de suspiciunea clinică:*

- *Ecografia abdominală și pelvină* permite diagnosticul unor patologii biliare, pancreatice, evidențierea adenopatiilor, a lichidului de ascita și modificări la nivelul pereților colonului.
- *Gastroscopia* poate evidenția prezența de ulcere multiple din sindromul Zollinger-Ellison (asociată cu gastrinemie crescută); gastroscopia cu biopsie duodenală evaluează severitatea leziunilor histologice din boala celiacă; gastroscopia cu biopsie din corpul gastric pune diagnosticul de atrofie gastrică în anemia Biermer.
- *Colonoscopia totală* cu intubarea ileonului terminal și prelevarea de biospii pentru diagnosticul bolilor inflamatorii intestinale, enteritei radice, tuberculozei intestinale.
- *Capsulă endoscopică* pentru evaluarea intestinului subțire în caz de boală Crohn, limfom intestinal.
- *Entero CT/ Entero RMN* în patologia intestinului subțire (boală Crohn, limfom intestinal).
- *CT abdomino-pelvin/ RMN pancreatic cu secretină/ Colangio-RMN* în patologii hepatobiliare, pancreatice, intestinale.
- *Angio-CT* - în suspiciune de ischemie mezenterică
- *Tranzit baritat intestinal* - valoare redusă dar poate pune în evidență prezența unor fistule, intestin scurt, diverticuloză și tumori.
- *Testul respirator pentru diagnosticul suprapopulării intestinale (SIBO)* – după administrarea unui substrat de carbohidrați (lactuloză sau glucoză), acesta va fi metabolizat de către microbiota colonică, cu producția în exces de gaz (hidrogen, metan), care este absorbit excretat prin respirație, unde poate fi detectat și dozat.
- *Aspirat jejunal* prin sonda Quinton pentru cultură este standardul de aur pentru diagnosticul SIBO.
- *Teste de laborator pentru diagnosticul patologiilor infecțioase:* dozarea adenozin deaminazei din lichidul de ascită în cazul suspiciunii de TBC intestinal, coprocultură, examen coproparazitologic, PCR pentru detectarea *Tropheryma whipplei* în boala Whipple.

Diagnostic

Diagnosticul de sindrom de malabsorbție trebuie suspectat la pacienții cu sindrom diareic cronic, scădere în greutate în ciuda unui aport adecvat în nutrienți, anemie și scaune deschise la culoare, voluminoase, urât mirositoare. La acești pacienți trebuie efectuată o anamneză amănunțită, examen clinic obiectiv și examinări paraclinice specifice, detaliate anterior, în funcție de suspiciunea clinică.

Diagnostic diferențial

Trebuie să aibă în vedere alte cauze de diaree cronică în care malabsorbția nu a apărut încă. De exemplu neoplasmul de colon (ceco-ascendent) unde apare diaree cronică, anemie, scădere ponderală, dar nu apare hipoproteinemie sau hipoalbuminemie.

Sindroamele paraneoplazice determină cașexie, hipoproteinemie și hipoalbuminemie, dar fără diaree.

Complicații

Când un sindrom de malabsorbție este suficient de sever, necontrolat sau de durată complicațiile pot include cașexie, anemie mixtă (feriprivă și macrocitară), care poate fi severă, deficiențe de vitamine, minerale, oligoelemente (de exemplu, vitamina D, B12, magneziu), coagulopatie, tulburări de vedere, osteoporoză, tulburări electrolitice care pot duce la aritmii cardiace, simptome neurologice de tipul neuropatiei periferice, ataxiei.

Evoluție

Evoluția SM este cronică, progresivă dacă etiologia nu este descoperită și tratată, putând evolua spre deces. Denutriția evoluează spre cașexie, iar tulburările biologice necorectate se agravează.

Prognostic

Prognosticul SM ține de boala de bază. Dacă aceasta este recunoscută, diagnosticată și rezolvabilă medical sau chirurgical, evoluția este favorabilă (cum este cazul în boala celiacă), în caz contrar când boala nu este diagnosticată sau în cazul care nu avem un răspuns terapeutic, prognosticul este rezervat.

Tratament

Tratamentul în cadrul sindroamelor de malabsorbție vizează identificarea și tratarea bolii de bază, tratarea simptomelor (de exemplu, diareea), corectarea deficiențelor și evitarea factorilor declanșatori (de obicei alimentar).

1. *Tratamentul igienico-dietetic* este esențial în anumite afecțiuni. De exemplu regimul fără gluten în boala celiacă va duce la remisiune clinică și biologică. Se vor scoate obligatoriu din alimentație grâul, orzul, ovăzul și secara, dar se va permite consumarea orezului și a făinii de orez, a făinii de mălai, a cartofilor. În deficitul de lactază se vor scoate complet laptele și derivații din lapte sau se vor asocia suplimente alimentare ce conțin lactază. În pancreatita

cronică, regimul va evita complet consumul de alcool și va fi cu o cantitate redusă de grăsimi. În bolile diareice cronice se vor evita alimentele bogate în fibre vegetale dure (ridichi, varza, gulii etc).

2. Tratament medicamentos – se adresează bolii de bază

În bolile inflamatorii intestinale pot fi utilizate în funcție de severitate derivate de 5-ASA, corticosteroizi, imunosupresoare, terapie biologică.

În caz de sindrom Verner – Morisson (VIP-omul), tratamentul de elecție se face cu octreotid (Sandostatin) în doză de 200 – 300 mg/zi.

În cazul pacienților diagnosticați cu boala Whipple, tratamentul este cu antibiotice (Tetraciclina, Ampicilina, Trimetoprim/sulfametoxazole – Biseptol). Tratamentul este de lungă durată 10 – 12 luni, iar dozele vor fi, în cazul Tetraciclinei, de 4 x 250 mg/zi. Simptomele clinice se remit relativ rapid sub tratament, dar refacerea histologică poate să dureze până la 2 ani.

În pancreatite cronice este importantă substituția enzimatică deoarece va reduce durerea și steatoreea. Este foarte important ca doza de enzimă administrată să fie suficient de mare (conținutul de lipază ar trebui să fie de cel puțin 20.000 UI lipază/masă).

Tratamentul sindromului de suprapopulare bacterienă intestinală (SIBO) va consta în administrarea de pre/probiotice intestinale.

3. Tratament chirurgical - se recomandă în cazuri selecționate:

În sindromul Zollinger-Ellison, terapia de elecție este rezecarea gastrinomului (țesutul producător de gastrină excesivă). Dacă nu se descoperă originea acestui țesut, se va face o blocare prelungită și intensă a secreției acide, cu blocați ai pompei de protoni H⁺/K⁺ ATP-aza (Esomeprazol, Pantoprazol, etc) în doză dublă.

Tratamentul chirurgical poate fi necesar în bolile inflamatorii intestinale complicate cum ar fi stenozele din boala Crohn, megacolonul din colita ulcerativă sau colectomie totală în cazul colitei ulcerative non-responsive la tratament.

Tratament chirurgical poate fi indicat și în limfoame intestinale, tumori pancreatice, tumori carcinoide.

4. Corectarea deficiențelor nutriționale și vitaminice este obligatorie în toate SM.

Adminstrarea preparatelor din fier (oral sau i.v) în cazul anemiei feriprive, a vitaminei B12/acid folic în anemia macrocitară. Deficitele electrolitice (Na, K) vor fi corectate parenteral, iar cele de Ca și Mg de obicei oral. Vor fi corectate deficitele vitaminice (complexul B, D și K), precum și cele hormonale.

De reținut

- Sindromul de malabsorbție apare datorită întrepătrunderii a două entități: maldigestia (deteriorarea proceselor digestive intraluminal) și malabsorbția propriuzisă (perturbări ale mecanismelor de transport transparietal al produșilor finali ai digestiei la nivelul mucoasei intestinale precum și prin căile limfatice și sanguine)

- Cele mai frecvente etiologii sunt pancreatita cronică, boala celiacă nediagnosticată, bolile inflamatorii intestinale nediagnosticate și netratate, sindromul de intestin scurt.
- Tabloul clinic include diaree cu steatoree, scădere ponderală, în formele avansate edeme și ascită hipoproteice.
- Tabloul biologic evidențiază deficite pe toate liniile.
- În lipsa tratamentului etiologic prognosticul este sever, tratamentul de supleere având eficacitate limitată.

15. PANCREATITA ACUTĂ

Definiție

Pancreatita acută (PA) este un proces inflamator acut al pancreasului care se poate asocia cu un răspuns inflamator local și/sau sistemic. Boala poate să varieze ca severitate de la forme ușoare și autolimitate (edematoase), la forme grave, amenințătoare de viață (necrotice).

Epidemiologie

Există date limitate privind incidența pancreatitei acute, provenite mai ales din SUA, Europa Occidentală și Japonia, care indică o tendință crescătoare, între 13-45 cazuri/100.000 persoane. Riscul de a face pancreatită acută este egal pentru bărbați și femei și crește în paralel cu vârsta.

Este o patologie relativ frecventă, reprezentând 2% - 3% din patologia acută abdominală. Evoluția este imprevizibilă, mortalitatea generală fiind de aproximativ 5%, diferită în funcție de severitatea bolii. În timp ce în formele ușoare mortalitatea este în jur de 3%, aceasta poate ajunge în formele severe până la 17% (iar în formele cu necroză suprainfectată până la 30%). Cel mai frecvent sunt întâlnite forme ușoare (formele severe, necrotico-hemoragice doar în 20%).

Fiziopatologie

Pancreatita acută apare prin lezarea celulelor acinare, care permite activarea enzimelor pancreatice în afara canalelor pancreatice și a tractului digestiv. Aceasta are ca rezultat distrucția țesutului pancreatic și peripancreatic. Activarea prematură, intracelulară, a tripsinogenului va duce la lezarea celulelor pancreatice („autodigestia pancreasului”), cu eliberarea de chemochine, citochine și atragerea neutrofilelor și macrofagelor, declanșând o cascadă inflamatorie. Modificările histologice pot include edem interstițial, inflamație, hemoragie și necroză. Chiar dacă necroza nu este detectabilă imagistic, distrugerea glandulară are loc la nivel microscopic.

Activarea prematură enzimatică este determinată în următoarele condiții:

- *Alcoolul* poate determina precipitarea secrețiilor cu conținut proteic ridicat, ducând la blocarea ductelor pancreatice de mici dimensiuni. La pacienții cu pancreatită etanolică, primul episod survine după aproximativ 6-8 ani de consum excesiv de alcool. Acești pacienți dezvoltă adesea episoade recurente de pancreatită, asociate frecvent cu consumul persistent de alcool.

- În pancreatita acută *biliară*, litiaza coledociană determină blocarea ductului Wirsung și reflux biliar în ductul Wirsung. Mecanismul nu este complet elucidat, însă se presupune că implică refluxul bilei în canalele pancreatice sau o creștere excesivă a presiunii în acestea.

- *Cauzele mecanice* ale pancreatitei acute includ orice factor care poate obstrucționa canalele pancreatice, cum ar fi calculii biliari, tumorile, traumatismele și bolile parazitare. Dintre

acestea, calculii biliari reprezintă cea mai frecventă cauză mecanică, fiind prezenți la aproximativ 60% dintre pacienții cu pancreatită acută care nu consumă alcool.

- *Pancreatita post-ERCP* poate surveni la 1-5% dintre pacienți și poate fi cauzată de creșterea bruscă a presiunii intraductale în timpul injectării substanței de contrast.

Cazurile severe de pancreatită acută pot declanșa *sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)*, prin activarea mediatorilor inflamației, cum ar fi citokinele, limfocitele și cascada complementului. SIRS poate simula un sepsis sever și poate afecta alte organe în afara pancreasului, ducând la complicații precum leziunea acută de rinichi, sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) și instabilitate cardiovasculară. De asemenea, pe lângă hiperglicemie și hipocalcemie, se observă creșterea nivelului seric de uree și creatinină, precum și hipoxie, ca rezultat al afectării funcțiilor hepatice, pulmonare și renale.

Etiologie

Consumul de alcool și calculii biliari sunt responsabili de aproximativ 85% dintre cazurile de pancreatită acută. Alte etiologii ale pancreatitei sunt cele metabolice, mecanice, postoperatorii, traumatice, vasculare, infecțioase, genetice și autoimune.

- *Factori metabolici*: alcoolul, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia (Tgl>1000 mg%), hipercalcemia (hiperparatiroidism), uremia, sarcina, veninul de scorpion

- *Mecanici*: litiaza biliară, pancreas divisum, obstrucția ductală (ascarizi, tumori etc), ERCP (iatrogena), hemoragia ductală, obstrucția duodenală, obstrucția ductală prin fibroză datorată episoadelor anterioare de pancreatită, disfuncția sfincterului Oddi

- *Postoperatori*: proceduri gastrice sau proceduri biliare, leziuni pancreatice directe prin traumatisme, afectarea fluxului vascular pancreatic, obstrucția ductului pancreatic la nivel duodenal, bypass cardiopulmonar (ischemie)

- *Vasculari*: periarterita nodoasă, lupus eritematos, embolism

- *Infecțioși*: virusul urlian, virusul Cocksackie B, Citomegalovirus, Criptococ, Enterovirus, hepatita A, B sau C, virusul Epstein-Barr, virusul Herpes simplex, Echovirus, infecția cu Ascaris,

- *Ereditari și genetici*: forme ereditare, autozomal dominante, genetici - fibroză chistică, pancreas divisum, pancreatită familială, pancreatită tropicală

- *Autoimuni*: pancreatită autoimună

- *Medicamenteși*: Numeroase medicamente pot determina apariția pancreatitei acute. Dintre medicamentele cu asociere sigură, enumerăm: furosemid, metronidazol, tetraciclină, azathioprina, 6-mercaptopurina, salicilați, estrogeni, sulfonamide.

Cu toate acestea, aproximativ 8-10% dintre cazurile de pancreatită acută sunt de etiologie necunoscută (pancreatită idiopatică), însă cele mai multe pot fi asociate cu sludge-ul biliar (microlitiază), anomalii congenitale precum pancreas divisum sau pancreatita autoimună cu IgG4.

Tabloul clinic

Debutul este marcat de *durere severă epigastrică* sau în întregul etaj abdominal superior, uneori cu caracter de „durere în bară”, constantă, necolicativă, care iradiază de obicei posterior. Durerea poate fi atenuată de poziția șezândă sau în ortostatism. De regulă este acompaniată de *greață* și de *vărsături*.

Durerea abdominală generalizată și durerea la decompresia abdomenului, sugestive pentru un abdomen acut, pot fi prezente la pacienții cu pancreatită acută severă. Uneori *distensia abdominală* prin gaze este semnificativă, iar zgomotele intestinale și tranzitul pot lipsi (*ileus*). Unii pacienți prezintă și *icter obstructiv*, secundar litiazei coledociene sau compresiei coledocului de către capul edemațiat al pancreasului.

Examinarea clinică poate decela *febră*, *tahicardie* și *sensibilitate* în etajul abdominal superior, inclusiv *apărare musculară*.

Semnele și simptomele care țin de alte aparate sau sisteme ce denotă o *pancreatită severă* sunt:

- hipotensiunea și tahicardia, oliguria, alterarea stării de conștiență (semne ale deshidratării sau ale șocului)
- dispneea și tahipneea, se pot datora revărsatelor pleurale sau unui sindrom de detresă respiratorie
- echimozele periombilicale (semnul Cullen) sau pe flancuri (semnul Turner) reflectă prezența unei sângerări retroperitoneale și se consideră un semn de gravitate a PA
- febra: în primele zile reflectă procesul inflamator steril; începând din săptămâna a doua de evoluție, poate fi consecința infecției

Tabloul biologic

Explorările de laborator decelează de obicei, *leucocitoză* și creșterea *lipazei serice* $\geq 3 \times VN$ (care, pe lângă durerea patognomonică „în bară”, sunt cele mai frecvente criterii diagnostice ale PA). De asemenea, pot apărea creșteri ale *amilazemiei* și *amilazuriei* (nu atât de specifice comparativ cu lipaza).

Reactanții de fază acută cresc precoce și sunt utili și ca markeri de prognostic nefavorabil. Valori ale proteinei C reactive ***PCR > 150 mg/l***, la 48 de ore de la debut este un semn prognostic valoros pentru încadrarea unei PA într-o formă moderat severă.

Probele hepatice pot fi modificate ca urmare a unei boli preexistente (hepatopatie etilică) sau, mai ales, datorită obstrucției biliare (calcul coledocian sau edem al capului de pancreas). Creșterea ALT > 3 ori normalul la 24-48 de ore de la debut sugerează etiologia biliară.

Tulburările hemodinamice din PA se pot reflecta în anomalii ale *ureei*, *creatininei* și ale *electrolitilor*. În fazele inițiale ale PA pacienții pot avea *hiper sau hipoglicemie*, *hipertrigliceridemie sau hipercalcemie* (sugerând etiologia) sau *hipocalcemie* (prin saponificarea grăsimilor).

Gazometria Astrup este importantă la orice pacient dispneic. Hemograma poate arăta *hemoconcentrație*, ca urmare a extravazării lichidului intravascular; *leucocitoza și trombocitoza* apar ca markeri ai reacției inflamatorii acute.

Imagistică și alte explorări paraclinice în PA

Pacienții la care se suspicionează o pancreatită acută trebuie explorați obligatoriu prin:

- *radiografie toracică* pentru evidențierea complicațiilor intratoracice și excluderea pneumoperitoneului;

- *radiografie abdominală simplă* pentru a identifica posibile calcificări (indicând o pancreatită cronică) sau o obstrucție intestinală sau pneumoperitoneu;

- *ultrasonografie abdominală* pentru identificarea litiazei biliare, a dilatării ductului biliar comun, a creșterii în dimensiuni a pancreasului și a colecțiilor fluide peripancreatice. Ecografia este o metodă ieftină, neiradiantă, repetitivă, accesibilă, ușor de folosit pentru urmărirea în dinamică a pacienților, dar cu limite în pancreatita acută, în special deoarece nu totdeauna pancreasul poate fi vizualizat în aceste cazuri. Pe de altă parte însă poate aduce elemente sugestive pentru etiologie (litiază biliară, coledoc larg, elemente sugestive pentru pancreatita cronică), elemente de severitate (prezența lichidului de ascită sau a unor colecții, hiperreflectogenitatea de bursă omentală). De aceea este metoda imagistică ce trebuie efectuată inițial (de primă linie) la toți pacienții suspectați de a avea pancreatită acută, încă de la adresarea în serviciul de urgență. În formele ușoare (Fig.15.1) poate apărea doar creșterea în dimensiuni a pancreasului, cu un aspect hipoeogen, omogen, în timp ce în formele severe pancreasul poate avea un aspect inomogen, cu hiperreflectogenitatea bursei omentale, colecții pancreatice și peripancreatice, complicații vasculare (tromboză splenică).

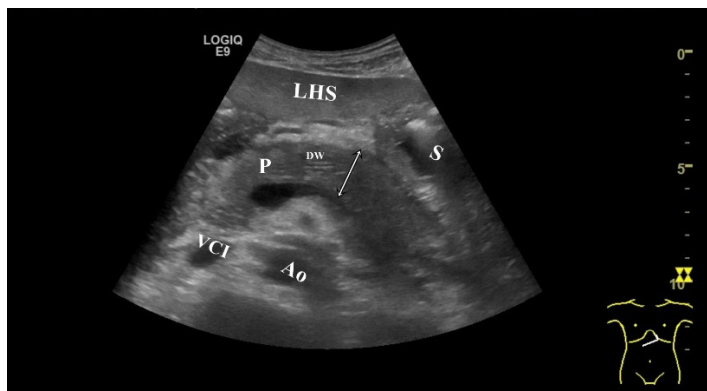


Fig. 15.1. Pancreatită acută formă edematoasă (săgeata). LHS - lob hepatic stâng; P - Pancreas; S - stomac; DW - duct Wirsung; VCI - vena cava inferioară; Ao - Aorta;

- De cele mai multe ori, *tomografia computerizată* (cu substanță de contrast) nu este necesară pentru stabilirea diagnosticului de pancreatită acută. Când diagnosticul rămâne incert, examenul CT poate stabili diagnosticul, mai ales dacă prezentarea este tardivă, la mai multe zile de la debut, când valorile lipazei revin la valori normale sau aproape normale. CT cu contrast permite aprecierea severității prin utilizarea scorului Balthazar - Tabel 15.I. Aspectele radiologice tipice la examinarea CT variază de la colecții peripancreatice și edem pancreatic (prezente la aproape toți pacienții în momentul prezentării), la necroză pancreatică, care cel mai frecvent este evidențiată la zile sau săptămâni de la prezentarea inițială, atunci când avem de-a face cu o pancreatită severă. Necroza pancreatică se identifică prin absența captării substanței de contrast de către țesutul pancreatic.

Tabelul 15.I. Scorul Balthazar (radiologic) de evaluare a severității în PA

Grad	Aspect CT
A	Pancreas normal
B	Creștere în dimensiuni a pancreasului
C	Inflamație a pancreasului și/sau a grăsimii peripancreatice
D	Colecție fluidă peripancreatică unică
E	Două sau mai multe colecții fluide și/sau aer retroperitoneal

- În cazuri selectate, pot fi utile investigații suplimentare, precum *colangio-pancreatografia prin rezonanță magnetică* (MRCP), care oferă o vizualizare neinvazivă a căilor biliare și a pancreasului.

- *Ecoendoscopia (EUS)* este metoda de elecție, noninvazivă, pentru evaluarea coledocului distal și evidențierea de calculi coledocieni, fiind utilă și pentru evidențierea leziunilor de pancreatită cronică

Diagnostic

Diagnosticul de pancreatită acută este confirmat atunci când sunt îndeplinite cel puțin două dintre următoarele trei criterii: prezența semnelor și simptomelor sugestive pentru PA (durere abdominală "în bară"), creșterea nivelurilor serice de amilază sau lipază serice ($\geq 3 \times \text{VN}$) și identificarea modificărilor radiologice caracteristice la examenul CT/Ecografic. Severitatea acestora se stabilește conform clasificării Atlanta (Tabel 15.II).

Tabelul 15.II. Clasificarea Atlanta a severității PA.

Termen	Definiție
Pancreatită acută ușoară	Fără complicații locale Fără complicații sistemice
Pancreatită acută moderată	Complicații locale moderate care se remit (colecții fluide care cauzează durere, febră, imposibilitatea alimentației) Insuficiență de organ tranzitorie, sub 48 h
Pancreatită acută severă	Complicații locale grave (necroza, necroza infectată, pseudochisturi) Insuficiență multiplă de organ (MSOF) persistentă peste 48h

Complicațiile locale peripancreatice care pot apărea și care trebuie luate în considerare pentru stabilirea severității sunt:

- *Colecții fluide acute* (Fig.15.2.) sunt acumulări imprecis delimitate de lichid steril fără perete propriu, localizate în pancreas sau în jurul acestuia, care apar precoce în evoluția PA. De obicei în evoluție se produce resorbția spontană, dacă persistă, pot duce la apariția pseudochistului pancreatic care se poate suprainfecta, devenind astfel un abces peripancreatic.

- *Necroză pancreatică* – definită ca arii difuze sau focale de parenchim pancreatic neviabil, asociate de obicei cu necroza grăsimii peripancreatice. Poate fi sterilă sau *necroză pancreatică infectată*.

- *Pseudochistul pancreatic* (Fig. 15.3) este o colecție de lichid bogat în enzime pancreatice înconjurată de un perete de țesut de granulație fibros, care apare ca rezultat al pancreatitei acute, al traumatismelor pancreatice sau al pancreatitei cronice. Se constituie în timp, prin organizarea unei colecții, la cel puțin 4 săptămâni după instalarea simptomelor. Aspectul este rotund sau ovoid și conținutul este cel mai adesea steril, când este prezent puroiul, prin suprainfecție, leziunea este denumită abces pancreatic.

- *Abces pancreatic* este o colecție purulentă intraabdominală circumscrisă, de obicei în proximitatea pancreasului, cu necroză pancreatică minimă sau absentă, care apare ca o consecință a PA sau a traumei pancreatice, adesea la 4 sau mai multe săptămâni de la debut. Abcesul pancreatic și necroza pancreatică infectată diferă în expresia clinică și extensia necrozei asociate.

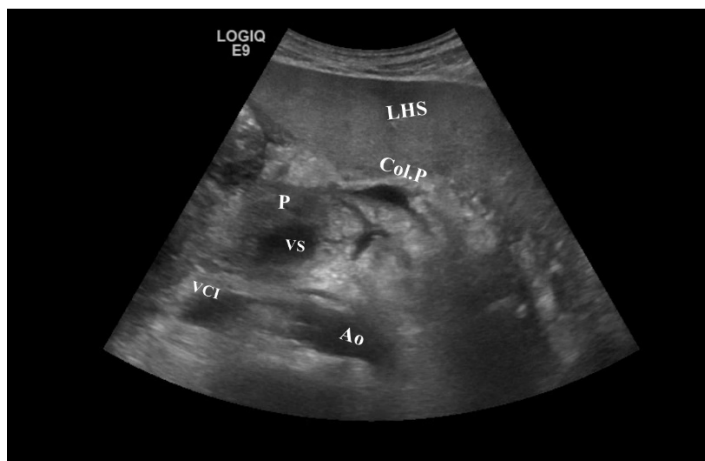


Figura 15.2. Colecție fluidă acută suprapancreatică – aspect ecografic. LHS - Lob hepatic stâng; Col.P - Colecție post pancreatită acută; P - Pancreas; VS - Vena Splenică; VCI - Vena Cavă Inferioară; Ao - Aorta abdominală.

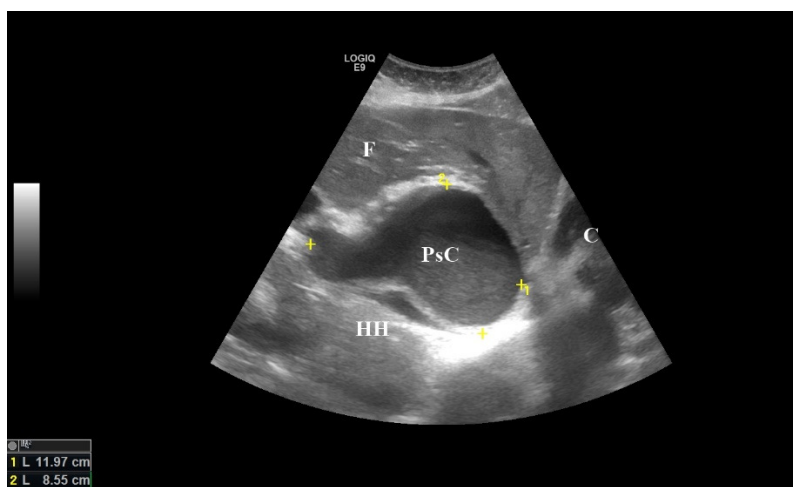


Figura 15.3. Pseudochist pancreatic de mari dimensiuni ce interesează hilul hepatic. F - Ficat; Psc - Pseudochist pancreatic; C - Cord; HH - Hil Hepatic.

Diagnostic diferential

În diagnosticul diferential al PA intră alte afecțiuni cu durere epigastrică (colica biliară/coledociană sau colangita, ulcerul perforat, apendicita acută, peritonita, diverticulita abcedată, colica renală, ocluzia intestinală înaltă, infarct miocardic inferior, infarct entero-mezenteric, anevrism de aortă, pneumonie bazală), care uneori se pot însoți și de creșterea lipazei sau a amilazei. Aceste afecțiuni au semne specifice, enzimele pancreatice cresc rar semnificativ, iar imagistica nu susține diagnosticul de PA, fiind sugestivă pentru celelalte diagnostice.

Prognostic

Pancreatita acută este o boală cu evoluție imprevizibilă. Aproximativ 80% din cazuri sunt forme ușoare de boală în care starea clinică a pacienților se va îmbunătăți în 48-72 h, evoluția fiind favorabilă, cu restitutio ad integrum. Pe de altă parte, aproximativ 20% din cazuri sunt forme severe cu complicații frecvente, forme asociate cu insuficiență de organ și/sau complicații locale: necroză, abces, pseudochiste. Ideal, stratificarea severității ar trebui să fie făcută la toți pacienții în termen de 48 de ore de la diagnostic. Pentru aprecierea severității putem folosi mai multe scoruri, cum sunt scorurile Apache, sau Ranson.

- *Criteriile Ranson* de clasificare clinică pentru pancreatita acută (Tabel 15.III) se bazează pe variabile clinice și de laborator ușor de evaluat. Acestea sunt aplicate la momentul internării pacientului în spital și includ cinci variabile inițiale, la care se adaugă încă șase în următoarele 48 de ore. Identificarea a trei sau mai multe criterii sugerează o pancreatită severă și se asociază cu un risc crescut de complicații locale și sistemice.

Tabelul 15.III. Criteriile Ranson - factorii prognostici pentru complicații majore sau deces în PA

	Non-biliară	Biliară
La internare		
Vârstă	> 55 ani	> 70 ani
Număr de leucocite	> 16.000/mmc	>18.000/mmc
Glicemie	> 200 mg/dl	> 220 mg/dl
LDH	> 350 U/l	> 400 U/l
ASAT	> 250 U/l	> 250 U/l
În primele 48 ore		
Scădere hematocrit	>10%	>10%
Creștere BUN	> 5 mg/dl	> 2 mg/dl
Calciu	< 8mg/dl	< 8mg/dl
PO2 arterial	< 60mm Hg	-
Deficit de baze	> 4 mEq/l	> 5 mEq/l
Sechestrare de fluide	> 6L	> 4L

- *Proteina C reactivă* >150 mg/dl la 48 de ore de la debut are o valoare predictivă bună pentru formele severe de boală, fiind o metodă facilă, rapidă de apreciere a prognosticului pacientului.

Complicații

Pancreatita acută este grevată de posibilitatea apariției a multiple complicații.

- *Locale*: necroză, pseudochist, abces, colecții retroperitoneale sterile sau suprainfectate, tromboza vaselor de vecinătate, ileus paralytic, infarct intestinal

- *Sistemice*: șoc, insuficiență respiratorie (prin pleurezie, pneumonie, abces mediastinal), leziune acută de rinichi, encefalopatie, retinopatie, necroza țesutului gras, coagulare intravasculară diseminată (CID), hemoragie digestivă, tulburări metabolice severe.

Tratament

1. Tratament Igieno-dietetic. Reducerea secreției pancreatice se realizează prin repaus alimentar, însă dacă în trecut se considera că repausul alimentar era obligatoriu pentru recuperarea pancreasului, astăzi se recomandă ca, în PA ușoară, alimentația orală să fie reluată imediat ce durerea, greața și vărsăturile sunt controlate (la 24 ore după dispariția durerii). Dieta trebuie să fie săracă în grăsimi.

În PA severă, nutriția parenterală totală nu trebuie preferată alimentației orale sau enteral (pe sondă nazogastrică sau nazojejunală), care au avantajul că mențin funcționalitatea barierei mucoase intestinale și reduc riscul de complicații.

2. Măsurile suportive includ:

- monitorizarea funcțiilor vitale,
- *resuscitarea hidro-electrolitică agresivă* cu soluții tip Ringer sau ser fiziologic 250-300 ml/h, în primele 24-48 ore, considerată a fi cea mai importantă terapie, întrucât a fost demonstrat că reduce complicațiile și crește supraviețuirea în formele severe
- *terapia durerii* escaladând de la antalgice obișnuite la antalgice majore sau chiar anestezie peridurală.
- corectarea tulburărilor electrolitice și metabolice
- tratamentul simptomatic al grețurilor, vărsăturilor

3. Terapii specifice:

- În caz de pancreatită acută biliară *cu icter obstructiv ± angiocolită* este necesară dezobstrucția biliară prin ERCP cât mai precoce, preferabil în primele 72 ore.
- *Pseudochistele pancreatice asimptomatice* se tratează conservator, în timp ce cele *simptomatice* (> 6 cm în general) necesită drenaj percutan sau endoscopic.
- În *necroza pancreatică sterilă* se preferă tratamentul conservator.
- În *necroza pancreatică suprainfectată* este necesară evacuare endoscopică, percutană sau chirurgicală (cea chirurgicală de preferat după minimum 4 săptămâni) alături de terapie antibiotică. Numeroase studii au arătat că profilaxia antibiotică nu este indicată în formele

ușoare și moderate de pancreatită. Profilaxia antibiotică nu este indicată nici la pacienții cu necroză sterilă. Antibioticele sunt importante odată ce infecția a fost identificată.

4. *Tratament chirurgical.* Pacienții cu forme ușoare sau moderate de pancreatită, secundare litiazei biliare, ar trebui colecistectomizați în cursul internării curente, după remisiunea simptomatologiei. Colecistectomia pentru pancreatita de cauză biliară reduce riscul dezvoltării unui nou episod de pancreatită, de la aproximativ 50%, la aproximativ 5%, însă nu influențează episodul de pancreatită în sine.

De reținut

- PA este un proces inflamator acut al pancreasului cu sau fără afectare peripancreatică și sistemică, cu evoluție imprevizibilă, fiind o urgență medicală frecventă.

- Cele mai frecvente etiologii sunt cea biliară și cea etanolică, urmată de hipertrigliceridemia severă.

- Diagnosticul pozitiv se bazează pe tabloul clinic (durere abdominală severă "în bară") asociată cu creșteri ale lipazei serice mai mult de 3 x valoarea superioară a normalului și modificări imagistice specifice (edem / necroză pancreatică și/sau colecții pancreatice și peripancreatice).

- Aprecierea severității trebuie făcută cât mai precoce, proteina C reactivă ≥ 150 mg/dl la 48 de ore de la debut fiind predictivă pentru formele severe.

- Tratamentul de fază acută include întreruperea aportului alimentar, cu reluarea alimentației la 24 de ore după dispariția durerii; rehidratarea agresivă; tratamentul simptomatic al durerii; reechilibrarea dezechilibrelor metabolice. În PA biliară cu icter obstructiv, dezobstrucția biliară trebuie făcută în maximum 72 de ore de la debut.

- La pacienții cu PA biliară este indicată colecistectomia, dacă este posibil în aceeași internare, pentru a diminua riscul de recidivă.

16. PANCREATITA CRONICĂ

Definiție

Pancreatita cronică (PC) este o afecțiune inflamatorie cronică a pancreasului cu evoluție progresivă către destrucție pancreatică exocrină și endocrină, mergând spre insuficiență pancreatică. Este o boală care se instalează lent, progresiv, având o evoluție îndelungată (în general mai mult de 10 ani) până la apariția tabloului clinic. PC este o afecțiune diferită de pancreatita acută (PA) și nu o consecință a acesteia. PA evoluează, de obicei, spre complicații sau spre “restitutio ad integrum”. În schimb o PC poate prezenta episoade de acutizare, mai ales în condițiile consumului de alcool.

Epidemiologie

Modificări morfologice specifice acestei afecțiuni sunt identificate la 5% dintre autopsii. Determinarea exactă a incidenței este dificilă, deoarece mulți pacienți sunt asimptomatici, iar înaintarea în vârstă poate determina modificări histologice similare celor întâlnite în pancreatita cronică.

Fiziopatologie

În condițiile alcoolismului cronic, pancreasul secretă un suc pancreatic cu o concentrație proteică mai mare decât este normal. Aceste proteine pot precipita, formând dopuri proteice, care vor genera obstrucție ductală (obstrucția ducturilor mici), cu activarea retrogradă a enzimelor pancreatice. Unele dopuri proteice se calcifică, prin impregnare cu carbonat de calciu. Formarea calculilor este favorizată de alterarea de către alcool a sintezei pancreatice de “litostatină” (denumită inițial “PSP-pancreatic stone protein”), cea care împiedică nuclearea și precipitarea cristalelor de carbonat de calciu din suc pancreatic. Consecutiv obstrucțiilor, unele ducte se rup, cu activare de enzime, alte ducte se dilată și apar fibroze periductale, cu noi stenoze. Apar astfel destrucții tisulare și depuneri de calciu.

Morfopatologie

Macroscopic - Pancreasul este dur la palpare, cel mai adesea mic, mai rar poate fi hipertrofic, iar uneori chiar pseudotumoral (generând greșeli de diagnostic intraoperator în absența biopsiei).

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

Etiologie

Consumul de alcool este responsabil de aproximativ 70% dintre cazurile de pancreatită cronică. Diferă de pancreatita acută prin faptul că destrucția glandulară nu mai este reversibilă, ci este progresivă. Fiecare episod recurent de pancreatită contribuie la formarea de țesut

fibrotic, cicatricial, cu un sistem ductal anormal, care nu drenează corespunzător și care se înfundă ușor cu dopurile proteice sus menționate.

Fumatul este des întâlnit la pacienții cu pancreatită cronică de etiologie alcoolică și contribuie la riscul crescut de calcificări intrapancreatice. De asemenea, are un efect direct asupra pancreasului, provocând leziuni independente și crescând mortalitatea în rândul pacienților cu pancreatită cronică.

Pancreatita cronică asociată *hiperparatiroidismului* apare în 10-15% dintre cazurile de hiperparatiroidism. Acesta determină precipitarea calciului și stimularea secreției de proteine și enzime pancreatice.

Obstrucții ductale date de: traumatisme pancreatice, tumori pancreatice, stenoze oddiene, calculi în Wirsung, anomalii congenitale ductale de tip "pancreas divisum" (o anomalie congenitală dată de insuficienta fuziune a ductelor embrionare ventral și dorsal). În acest caz, mare parte a sucului pancreatic este drenat de canalul accesoriu Santorini în papila accesorie, care în caz că este stenozată, va duce la hiperpresiune și PC.

Pancreatita *ereditară* implică o genă autosomal dominantă. În acest caz, anamneza familială este importantă.

Condiții diverse cum ar fi *malnutriția* (PC tropicală în India, Africa, Asia de S-E), *hemocromatoza* (diabetul bronzat – cauza este depunerea de fier în ficat, pancreas, miocard).

În concluzie, cauza cea mai frecventă a PC este reprezentată de alcoolismul cronic și fumat.

Tablou clinic

Cel mai frecvent simptom al pancreatitei cronice este reprezentat de *durerea cronică*. Durerea este, de obicei, surdă, cu localizare epigastrică, iriază posterior putând fi uneori declanșată de mese abundente. Automedicația antalgică prin ingestia crescută de alcool și/sau utilizarea narcoticelor, cu dezvoltarea dependenței, este frecvent întâlnită. Când 90% din glandă a fost distrusă sau înlocuită cu țesut cicatricial, apare insuficiența endocrină și cea exocrină, manifestate prin malabsorbție, diabet și deficiență de vitamine liposolubile, determinând malnutriție. Prezența steatoreei (scaune voluminoase, păstoase, cu miros ranced), este un semn tardiv, când apare deja malabsorbția, și se însoțește întotdeauna de deficit ponderal.

Tablou biologic

Hemograma este de obicei fără modificări. Poate apărea anemie macrocitară datorită alcoolismului cronic sau leucocitoză în prezența unui pseudochist infectat. Determinarea *glicemiei* și a hemoglobinei glicozilate, eventual test de toleranță la glucoză sunt utile. În stadiile avansate ale bolii se instalează diabetul zaharat secundar leziunilor pancreatice difuze. Dozarea *lipazei* serice (în perioadele de acutizare), este un indicator mai fidel al suferinței pancreasului decât amilazemia, însă creșterile nu sunt așa de mariu ca într-o PA pe pancreas indemn. *Testele funcționale hepatice* tind să fie normale, dacă PC nu a determinat obstrucție biliară, caz în care apar citoliză, colestaza, eventual chiar creșteri ale bilirubinei.

Testele secretorii pancreatice permit evaluarea rezervei funcționale pancreatice, sunt laborioase și se folosesc relativ rar în practică. Printre acestea se numără testul Lundh, testul cu secretină, testul PABA, testul cu pancreolauril.

Testul elastazei-1 fecale este testul standard folosit la ora actuală pentru evaluarea rezervei funcționale pancreatice, fiind un test fidel și sensibil pentru evidențierea insuficienței pancreatice precoce.

Evaluarea imagistică

Este la ora actuală modalitatea cea mai comună prin care se pune diagnosticul de PC. Adesea evaluări imagistice întâmplătoare pot diagnostica PC asimptomatice sau pot descoperi cauza unei dureri abdominale atipice, ce evoluează de o lungă durată de timp.

- *Radiografia abdominală pe gol* poate releva prezența calcificărilor pancreatice la aproximativ 30% din PC. Centrarea imaginii radiologice se va face pe regiunea epigastrică (pancreatică), iar în caz de dubiu o radiografie de profil poate demonstra localizarea calcificărilor anterior de coloana vertebrală.

- *Ecografia* este metoda cea mai uzuală de diagnostic al pancreatitei cronice avansate (Fig. 16.1, Fig.16.2). Prin ultrasonografie se pot pune în evidență calcificările pancreatice difuze, heterogenitatea pancreatică (aspectul inomogen al pancreasului), dilatarea ductului Wirsung peste 3 mm (acesta poate avea în condiții patologice chiar 7-10 mm), cu prezența de calculi wirsungieni (imagini hiperecogene în duct, cu umbra acustică), prezența unor pseudochiste pancreatice (imagini transsonice cu dimensiuni variabile, în general de la 1 la 10 cm, dar alteori putând avea dimensiuni gigante), situate în capul, corpul sau coada pancreatică. Nu toate cazurile de PC au toate aceste semne ecografice, dar ele se pot asocia adesea. Experiența ecografistului este importantă pentru stabilirea ecografică a diagnosticului de PC.

- *Ecoendoscopia (EUS)* îmbină endoscopia cu ecografia și este o metodă utilă și fidelă de diagnostic al PC, relevând inomogenitatea țesutului pancreatic, dilatarea ductului Wirsung, prezența calcificărilor din parenchimul pancreatic și a eventualilor calculi wirsungieni. Este metoda cea mai fidelă de diagnostic al pancreatitelor cronice, chiar incipiente (Fig. 16.3)

- *Computer-tomografia* este o metodă utilă și fidelă de diagnostic al modificărilor morfologice din PC, cât și de urmărire a evoluției acesteia în timp. Ea este indicată în toate cazurile de evaluare inițială sau în cazurile în care ecografia nu este tranșantă. Vizualizarea unor calcificări minore, posibilitatea de a evalua chiar și bolnavii obezi sau balonați, o fac superioară ecografiei (dezavantajele sunt legate de expunerea la radiații ionizante și de preț).

- *Pancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)* pune în evidență aspectul modificat al ductului pancreatic, neregulat, cu stenoze și dilatări (Fig. 16.4). Este o metodă utilă chiar în stadiile destul de precoce, dar este urmată de complicații la aproximativ 5% din cazuri. Nu se folosește strict pentru diagnostic, ci numai dacă este nevoie de o intervenție terapeutică.

Aspectul ductului pancreatic poate fi evaluat și prin *pancreatografie RMN*.



Fig. 16.1. Pancreatită cronică - formă mixtă (Duct Wirsung – WD - dilatat), prezența calcificărilor intraparenchimotoase (săgeată); P- Pancreas.

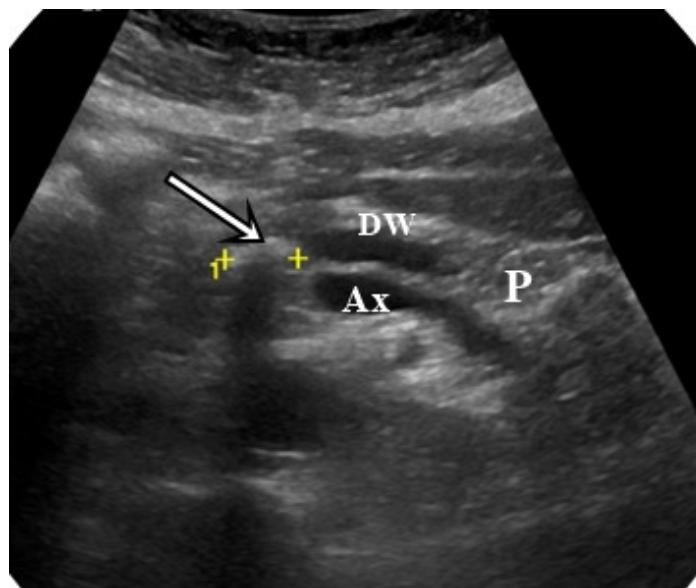


Fig. 16.2. Pancreatită cronică - formă obstructivă (DW-Duct Wirsung dilatat, Litiază wirsungiană cu con de umbră posterior-săgeata); Ax - Ax spleno-portal; P - Pancreas.



Fig. 16.3. Ductul pancreatic (WD) principal este dilatat (vezi săgeată albastră), cu un contur neregulat și perete hiperecogen. Parenchimul pancreatic prezintă focare hiperecogene (săgeata), cu umbre posterioare, aspect sugestiv pentru diagnosticul de PC.



Fig. 16.4. Wirsungografie în timpul procedurii de ERCP; D- Duodenoscop; DW- Duct Wirsung dilatat, cu un aspect neregulat și dilatații la acest nivel, modificări sugestive pentru PC.

Clasificarea

Forme clinice de PC sunt PC cu durere (intermitentă sau continuă) și PC asimptomatică.

Forme anatomopatologice de PC sunt *PC obstructivă* - cu dilatare importantă de duct Wirsung (Fig. 16.2); *PC calcifiantă* unde predomină calcificările din parenchimul pancreatic; *PC formă mixtă* cu calcificări și dilatări ductale (Fig. 16.1)

Evoluție

Evoluția bolii este cronică, cu pusee de exacerbare. La început, poate fi asimptomatică, dar în timp devine simptomatică, iar elementul cel mai important, cel mai adesea, este durerea. Oprirea totală a consumului de alcool poate avea un efect benefic în ce privește durerea, dar nu întotdeauna. Cu timpul, vor apărea maldigestia, și malabsorbția, cu denutriție secundară. Pacienții cu PC au și risc crescut de dezvoltare a adenocarcinomului pancreatic.

Complicații

Cele mai frecvente complicații ale PC sunt *pseudochistul pancreatic*, uneori compresiv; *abcesul pancreatic*, ce se produce prin infectarea unui pseudochist pancreatic; *ascita* recidivantă bogată în amilaze, de obicei nu foarte abundentă, ce poate avea aspect sero-citrin sau eventual hemoragic (de aceea, la pacienți cu ascită de cauză necunoscută, se vor determina întotdeauna și amilazele din lichidul de ascită); *icterul obstructiv*, prin comprimarea coledocului de capul pancreatic hipertrofic (diferențiere diagnostică dificilă cu neoplasmul cefalic pancreatic); *tromboza venei splenice* sau a venei porte, prin inflamația de vecinătate.

Tratament

1. Dietetic

Se va începe prin măsuri dietetice, între care cea mai importantă este *suprimarea completă și definitivă a alcoolului*. Se vor evita mesele abundente, bogate în grăsimi, dar și în proteine, care stimulează secreția pancreatică, putând exacerba durerile. Episoadele acute de PA pe fondul unei PC vor fi tratate prin internare, repaus alimentar, alimentație parenterală, eventual sonda nasogastrică, medicație analgezică, medicație antisecretoare acidă (aciditatea duodenală poate stimula secreția pancreatică).

2. Tratamentul medicamentos al PC constă din:

- *analgezice* pentru episoadele dureroase (Algocalmin, Piafen, Tramadol, Fortral). Pentru combaterea durerii sunt folosite antialgice obișnuite sau chiar opiacee dacă intensitatea este mare.

- *substituenți enzimatici pancreatici*, care pot ameliora simptomele, prin reducerea secreției pancreatice, având un efect de bio-feed-back negativ. Dozele de lipază trebuie să fie mari, chiar în absența malabsorbției. Se vor folosi preparate cu conținut mare de lipază: Kreon, Mezymb forte, Panzytrat, Festal, Cotazym, Nutryzym, Digestal forte etc. Se preferă preparatele gastroprotejate (enterosolubile), din cauza neutralizării lipazei prin acțiunea sucului gastric acid. În prezența maldigestiei, cu malabsorbție, doza de fermenți de substituție trebuie să fie ridicată, de cel puțin 20.000 U lipază/masă. Dacă preparatul nu este gastroprotejat, se va administra înainte de masă cu 30 min. un antisecretor (Ranitidină, Famotidină). Dacă maldigestia nu poate fi combătută în acest fel, se pot adăuga *trigliceride cu lanț mediu*, în doză de 40 g/zi (ulei de cocos care se absoarbe mai ușor, prevenind parțial malabsorbția).

Tratamentul medical al pancreatitei cronice include și *tratamentul alcoolismului*, al dependenței de narcotice.

3. Tratamentul chirurgical al pancreatitei cronice: opțiunile terapeutice se împart în două categorii principale: *procedurile de drenaj* și *cele de rezecție*. Procedurile de drenaj sunt mai eficiente la pacienții cu duct pancreatic dilatat (>4 mm), în timp ce rezecția este recomandată în cazurile cu ducte nedilate și afectare localizată a pancreasului. La pacienții cu dilatație ductală, se poate realiza o procedură de decompresie ductală internă prin pancreatico-jejunostomie laterală (procedura Puestow), care oferă ameliorarea durerii pe termen lung la aproximativ 70% dintre pacienți. În situațiile în care ductul pancreatic nu este dilatat și există o afectare focală clară, sunt indicate procedurile de rezecție, cum ar fi duodenopancreatectomia cefalică, pancreatectomia distală sau rezecția capului pancreatic cu preservarea duodenului, în special în formele pseudotumorale, în care există suspiciunea de neoplazie.

4. Terapia alternativă endoscopică câștigă actualmente tot mai mult teren în rezolvarea acestor bolnavi. Pentru a obține rezultate corespunzătoare trebuie efectuată o selecție atentă a pacienților în ceea ce privește tipul de intervenție endoscopică. Tehnicile practicate sunt reprezentate de:

- *sfincterotomie cu protezare biliară* sau de duct Wirsung, în caz de stricturi benigne (care sunt datorate inflamației sau necrozei din jurul ductului Wirsung). Din punct de vedere tehnic, se efectuează sfincterotomia folosind abordul papilar, iar apoi stenturile se plasează folosind un fir ghid introdus astfel încât să depășească stenoza respective (uneori în cazul stenozelor strânse acestea necesită dilatări). Evoluția după plasarea stenturilor este favorabilă în 85-100% din cazuri.

- *extracție de calculi* din ductul Wirsung: prezența calculilor crește presiunea intraductală accentuând în acest mod durerea și determinând ischemie pancreatică. Înainte de extracția propriu-zisă se efectuează sfincterotomia pentru a se permite accesul papilar. Pentru extragerea calculilor se folosesc dispozitive de tipul “balonașelor” de extracție sau a “basket-urilor”. În cazul calculilor mari se poate încerca litotripsia pentru a se permite extragerea fragmentelor de calculi. Litotripsia percutană (ESWL) reprezintă tehnica adjuvantă cel mai frecvent utilizată în acest sens, deoarece permite fragmentarea calculilor mai mari și apoi extragerea fragmentelor mai mici.

- *drenajul echoendoscopic* al pseudochistelor pancreatice. Acestea apar ca și complicație a PC în 20-40% din cazuri. Folosirea drenajului ghidate ecoendoscopic al pseudochistelor reprezintă o alternativă nechirurgicală la acești bolnavi. Scopul drenajului transmural este crearea unei comunicări între cavitatea pseudochistului și lumenul digestiv (chisto-gastrostomie sau chisto-duodenostomie), permițând drenajul conținutului chistului în lumenul intestinal.

- *neuroлиза* sub ghidaj ecoendoscopic a plexului celiac - Aceasta implică injectarea de alcool absolut și substanțe anestezice (bupivacaină 0,25%) la nivelul fibrelor nervoase, cu distrugerea și fibroza lor secundară în vederea întreruperii căilor de transmitere a durerii, injectarea putându-se realiza minim invaziv, sub ghidaj ecoendoscopic.

De reținut

- cauza cea mai frecventă a pancreatitei cronice este consumul excesiv de alcool.
- simptomele ce pot apărea în pancreatita cronică sunt: durerea; manifestări de malabsorbție – steatoree, creștere; scăderea ponderală, asocierea diabetului.
- diagnosticul pancreatitei cronice se bazează pe imagistică, ecografia fiind metoda de primă linie folosită, iar ecoendoscopia este cea mai sensibilă metodă de diagnostic.
- elementele imagistice principale de diagnostic în pancreatita cronică sunt: calcificările pancreatice difuze, dilatarea ductului Wirsung peste 3 mm, prezența de calculi wirsungieni.
- Substituenții enzimatici pancreatici pot ameliora simptomele și preveni malnutriția.

17. LITIAZA BILIARĂ

Definiție

Litiază biliară se definește prin prezența calculilor la nivelul arborelui biliar. Calculii biliari se formează în vezica biliară sau în orice alt segment al căilor biliare. În funcție de compoziție există două tipuri majore de calculi biliari: *calculi colesterotici* (rezultați din metabolismul colesterolului și acizilor biliari) și *calculi pigmentari* (rezultați din metabolismul bilirubinei). În cele mai multe cazuri, calculii veziculari rămân asimptomatici. Acest capitol este dedicat litiazei biliare veziculare.

Epidemiologie

Litiază biliară este o entitate relativ frecventă, peste 10% din populația adultă a țărilor europene prezentând această stare morbidă. În Banat, un studiu prospectiv a arătat ca 13% din adulții peste 20 de ani aveau litiază biliară. Calculii colesterotici predomină (peste 80%) în țările cu standard socio-economic ridicat și sunt localizați mai ales în colecist.

Etiopatogenie

Factorii etiologici principali incriminați în apariția litiazei biliare colesterotice sunt: predispoziția genetică, sexul feminin (raport femei/bărbați cu litiază biliară 2-3/1), obezitatea, vârsta, hiperlipoproteinemii, sindromul metabolic, diabetul zaharat, chirurgia bariatrică etc.

Bila este o soluție apoasă care conține 95% apă și cantități mici de substanțe organice. Calculii biliari sunt consecința unor evenimente metabolice al căror rezultat este secreția unei bile ce conține în exces, fie colesterol, fie bilirubină, ambele substanțe insolubile în apă.

Patogenia *litiazei biliare colesterotice* constă dintr-o rupere a echilibrului existent în bilă, unde colesterolul, acizii biliari și lecitina sunt într-un echilibru ce asigură solubilizarea colesterolului. O creștere a eliminării de colesterol (în hiperlipoproteinemii, în scăderi ponderale bruște, în diabetul zaharat, în obezitate) sau, din contră, o scădere a eliminării de acizi biliari vor duce la ruperea echilibrului ce asigură solubilizarea colesterolului, la precipitarea acestuia și nucleerea cristalelor de colesterol. Staza biliară (de exemplu, în sarcină) este un alt factor care favorizează formarea calculilor.

În cazul *litiazei de bilirubinat de calciu*, mecanismul de formare este diferit și constă dintr-o eliminare crescută de bilirubinat, cum apare în hemoliza cronică, ciroza hepatică, infecții cu Clonorsis (în țările asiatice, unde, în mod clasic, predomină litiază de bilirubinat de calciu).

Tablou clinic

Cel mai frecvent, litiază biliară este asimptomatică și este depistată întâmplător la pacienți fără simptome biliare sau care se prezintă pentru acuze fără legătură cu această patologie. *Colica biliară* este simptomul cardinal care se manifestă ca o durere vie, localizată în epigastriu sau hipocondrul drept, uneori paroxistică, cu durată de obicei de peste 15-30 min,

declanșată de un prânz bogat în grăsimi sau alimente colecistokinetice, ce poate iradia interscapulo-vertebral, în omoplatul drept sau epigastru. Pacienții cu colica biliară pot asocia grețuri, vărsături alimentare sau bilioase, transpirații, subfebrilități sau febră.

Tablou biologic

Testele biochimice și hematologice în litiaza biliară necomplicată sunt adesea normale, se pot decela modificări în profilul lipidic.

Paraclinic

- *Ultrasonografia abdominală* este metoda *de elecție* pentru diagnosticul litiazei biliare, acuratețea metodei depășind 95%. La examinarea ecografică se va decela prezența uneia sau mai multor imagini hiperecogene situate în colecist, mobile cu modificarea poziției pacientului și care generează „umbră acustică” (Fig. 17.1).

Diagnosticul ecografic poate fi mai dificil atunci când calculii sunt foarte mici (sub 2-3 mm), calculii sunt situați infundibular sau când colecistul este umplut cu calculi („semnul cochiliei”), fiind ușor de confundat cu aerul din tubul digestiv pentru un examinator mai puțin experimentat. Examinarea completă a colecistului presupune mobilizarea pacientului din decubit dorsal în decubit lateral stâng, manevră care poate evidenția calculi anterior nevizualizați (semnul „rostogolirii” sau semnul „rolling stone”).

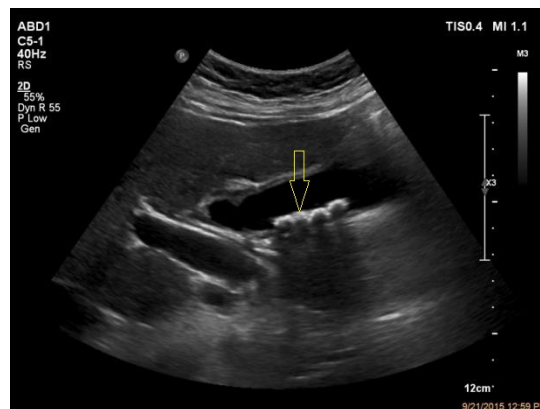


Figura 17.1. Ecografie abdominală – colecist cu multiple imagini hiperecogene cu con de umbră posterior.

- *Echoendoscopia* poate fi folosită la diagnosticul litiazei biliare la cazurile cu diagnostic incert.

- *Computer tomografia abdominală* în vederea unei terapii nechirurgicale (litoliza medicamentoasă), apreciază prezența calcificărilor la nivelul calculilor biliari.

Diagnosticul pozitiv

Prezența colicilor biliare tipice ridică suspiciunea diagnosticului de litiază biliară, dar pentru stabilirea unui diagnostic pozitiv este necesară efectuarea ecografiei abdominale care reprezintă metoda de elecție pentru confirmarea diagnosticului.

Un concept modern asupra litiazei biliare este cel al împărțirii litiazei biliare în:

- *litiaza biliară simptomatică* (care generează colici biliare); grețurile sau vărsăturile (la fel cefaleea sau migrena), apărute în afara unei dureri colicative, nu încadrează o litiază ca fiind simptomatică.

- *litiaza biliară asimptomatică* (care nu generează colici biliare).

Diagnostic diferențial

Din punct de vedere clinic se face cu durerea ulceroasă, colica renală, durerea din pancreatita cronică, dispepsia de tip dismotilitate etc.

Diagnosticul diferențial ecografic al litiazei biliare se face cu polipul vezicular, neoplasmul de vezică biliară, cu mëlul biliar ("sludge biliar"). În acest sens ecografia standard poate fi completată cu ecografia cu contrast (CEUS) care poate tranșa diagnosticul (spre exemplu tumora captează contrastul, dar sludge-ul biliar nu) (Fig.17.2).

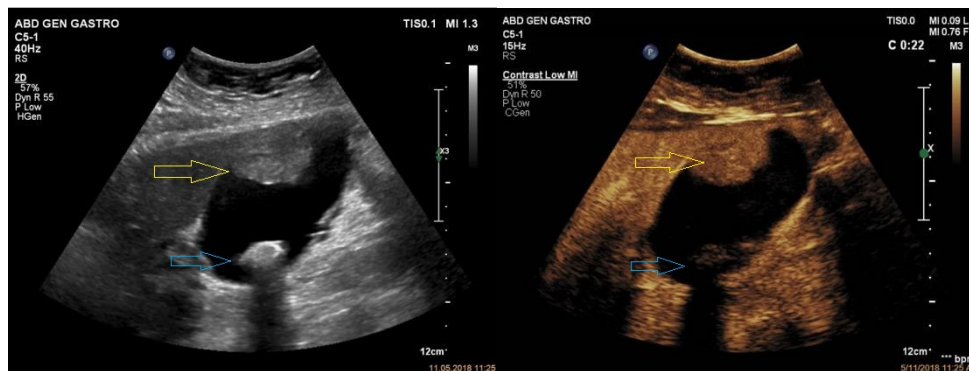


Figura 17.2. Tumoră de vezică biliară și litiază biliară. Ecografie standard (stg) și CEUS (dr) pentru examinarea formațiunii hiperecogene (săgeta galbenă) situată la nivelul peretelui vezicii biliare. Formațiunea captează contrastul ecografic în faza arterială, spre deosebire de calcul (săgeată albastră), situat decliv, care nu este captant.

Complicații

Cele mai frecvente complicații ale litiazei biliare sunt:

1. *Colica biliară* - durere epigastrică puternică, uneori cu iradiere posterioară și care, în general, durează mai mult de 30 de minute, fiind declanșată adesea de alimente colecistokinetice, diagnosticul este confirmat ecografic. În colica biliară simplă tabloul biologic poate fi normal. Colica biliară se poate remite spontan sau la administrarea de antispastice.

2. *Hidropsul vezicular* apare prin blocarea unui calcul la nivel infundibulocistic, fiind o urgență chirurgicală. Diagnosticul se face prin ecografie, care se evidențiază o vezică biliară mărită în dimensiuni, ax lung peste 9 centimetri, peretele vezicular este subțire și regulat, conținut anecogen și calcul inclavat infundibular. Tratamentul este chirurgical.

3. *Colecistita acută* se caracterizează prin dureri epigastrice, în hipocondrul drept sau difuze, febră, leucocitoză și semnul Murphy (clinic și ecografic) pozitiv, și, în unele cazuri, apărare musculară locală. În contextul tabloului clinic și biologic tipic, ecografia stabilește diagnosticul în peste 90% din cazuri. Ecografic se decelează îngroșarea și dedublarea peretelui

vezicular, lamă de lichid inflamator transsonic în jurul veziculei biliare, prezența calculilor intraveziculari, semnul Murphy ecografic pozitiv (Fig. 17.3). Colecistectomia laparoscopică reprezintă tratamentul chirurgical de elecție al pacienților cu colecistită acută.

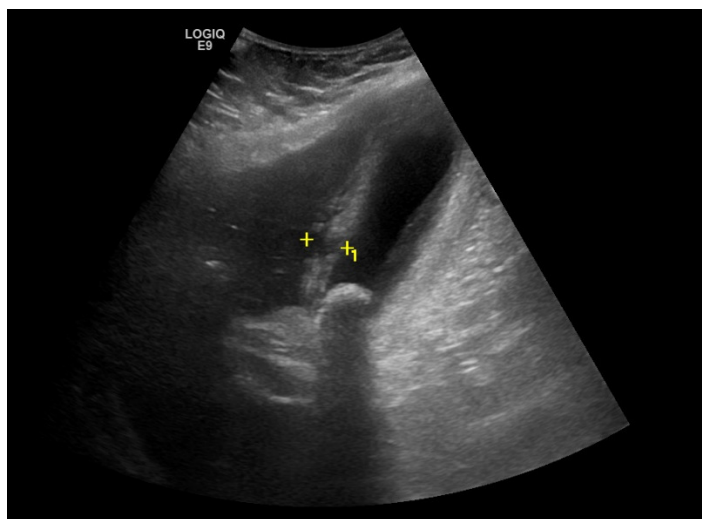


Figura 17.3. Colecistită acută. VB cu perete îngroșat și dedublat (markeri), prezența calculului infundibular

4. *Litiază coledociană și angiocolita acută.* Icterul mecanic determinat de litiaza coledociană apare ca o consecință a migrării calculilor din colecist prin ductul cistic în canalul coledoc. Angiocolita (colangita) acută reprezintă infecția și inflamația acută a căilor biliare care apare în prezența obstrucției biliare.

Explorările imagistice (ecografia transabdominală, ecoendoscopia, colangio-pancreatografia prin rezonanță magnetică (colangio-RMN), au rolul de a evidenția prezența, sediul și cauza obstrucției biliare. Explorarea imagistică de primă intenție la un pacient icteric este ecografia abdominală, care va permite diferențierea colestazei intrahepatice (absența dilatărilor de căi biliare) de colestaza extrahepatică (prezența dilatărilor de căi biliare). În icterul obstructiv se vor evidenția dilatățile de căi biliare intra și/sau extrahepatice (coledoc peste 6 mm) și posibila vizualizare a obstocolului (Fig 17.4 -17.6).

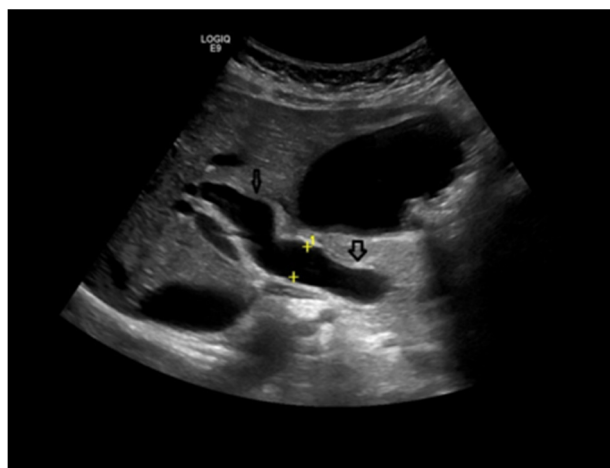


Figura 17.4. Ecografie standard – icter obstructiv. Coledoc larg-12 mm, colecist cu perete subțire, litiazic cu multiple mici imagini hiperecogene cu con de umbră acustică



Figura 17.5. Ecografie standard – icter obstructiv. Calcul coledocian mare de cca 19 mm, coledoc mult dilatat în amonte (dr).



Figura 17.6. Ecografie standard – dilatări de căi biliare intrahepatice.

Ecoendoscopia are o sensibilitate diagnostică superioară ecografiei transabdominale (83-100%) pentru evidențierea litiazei coledociene. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (colangio-RMN) este o altă metodă noninvazivă care permite vizualizarea căilor biliare (Fig 17.7).

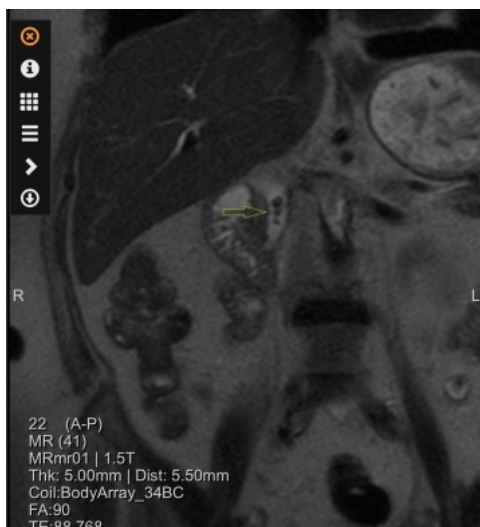


Figura 17.7. RMN – litiază coledociană multiplă (săgeată galbenă).

În cazurile de litiază coledociană complicate cu angiocolită, diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza datelor clinice (triada Charcot- durere în hipocondrul drept, febră cu frison, icter), biologice (colestază și sindrom inflamator) și imagistice (dilatări de căi biliare intra și extrahepatice, calculi coledocieni).

Tratamentul de elecție a icterului obstructiv prin litiază coledociană este drenajul endoscopic (prin colangiopancreatografie retrogradă endoscopică - CPRE) și constă în sfincterotomie endoscopică urmată de extracția calculilor cu balonaș sau sonda Dormia. În cazul pacienților cu angiocolită este necesară reechilibrare hidroelectrolitică, antialgice, antitermice, antibioterapie empirică și drenaj endoscopic (timing-ul efectuării drenajului biliar depinde de severitatea colangitei, aceasta fiind apreciată prin clasificarea Tokyo).

5. *Ileus biliar* – este o complicație rară ce apare în urma perforării peretelui vezicii biliare de către un calcul mare (>25 mm) cu pasarea acestuia în tubul digestiv. Cel mai frecvent calculul este regăsit la nivelul ileonului distal (90%). Diagnosticul este confirmat imagistic prin ecografie abdominală și CT abdomen și pelvis cu SDC.

6. *Neoplasmul de vezică biliară* este o complicație rară care apare, în general, la pacienți vârstnici cu litiază biliară veche (risc de cca 0,3% după 30 ani de la apariția litiazei), adesea cu calculi mari > 3 cm. Diagnosticul este imagistic prin ecografie standard urmată de CEUS, CT sau RMN abdomen cu SDC. Adesea, la momentul diagnosticului neoplasmul este avansat cu invazie locoregională sau metastaze hepatice.

Evoluție și prognostic

Majoritatea pacienților cu litiază biliară (70-80%) sunt asimptomatici, cu risc de 2-5% anual de a deveni simptomatici în primii 5 ani de urmărire și risc <1% pe an de a prezenta

complicații. Riscul de complicații este mai mare la pacienții cu litiază biliară simptomatică, fiind de cel puțin 2-3% pe an.

Prognosticul litiazei biliare este bun, deoarece cazurile simptomatice se rezolvă cel mai adesea chirurgical, iar cele asimptomatice se țin sub supraveghere.

Tratament

1. Regim igienico-dietetic - dieta echilibrată, bogată în nutrienți, fructe și legume, evitarea alimentelor colecistokinetice (grasimi, prăjeli, dulciuri rafinate etc.) este recomandată atât pentru prevenirea apariției litiazei biliare colesterolitice, cât și pentru prevenirea colicilor

2. Tratament chirurgical. La ora actuală există un consens că *litiaza biliară asimptomatică* poate fi ținută doar sub observație și nu trebuie operată (ghidul OMGE - Organizația Mondială de Gastroenterologie). Având în vedere că doar 1-2% din cazurile asimptomatice devin anual simptomatice, expectativa pare soluția cea mai logică și cea mai economică, rămânând ca, dacă simptomele apar, să se decidă asupra terapiei. Trebuie să reținem că realizarea colecistectomiei, deși este un gest chirurgical relativ simplu, este grevată și ea, uneori de apariția unor complicații.

Litiaza biliară simptomatică va fi tratată. Cel mai adesea acest tratament este chirurgical (colecistectomia) și mai rar prin tehnici nechirurgicale. O dată cu introducerea colecistectomiei laparoscopice, a crescut gradul de acceptabilitate de către bolnav a intervenției. Ea asigură o intervenție sigură, o spitalizare scurtă și sechele postoperatorii minime. Se tratează prin această tehnică mai ales litiaza biliară necomplicată, dar și colecistita acută sau hidropsul vezicular. În colecistita scleroatrofică litiazică sau în suspiciunea de litiază coledociană, se preferă cel mai adesea tehnica clasică a colecistectomiei deschise. În suspiciunea de litiază coledociană, explorarea coledocului prin ecoendoscopie (sau prin colangiografie RMN) este obligatorie, descoperirea de calculi permițând extragerea lor prin endoscopie.

3. Tehnicile nechirurgicale de tratament al litiazei biliare sunt litoliza medicamentoasă și litotripsia extracorporeală (mai puțin utilizate în ultimul timp).

- *Litoliza medicamentoasă* se adresează calculilor de colesterol, de preferință de mici dimensiuni, ce umplu sub jumătate din volumul vezicular, cu un colecist cu zona infundibulo-cistică permeabilă. Tratamentul constă din administrarea de acid ursodeoxicolic (10 mg/kg corp/zi) preparatul Ursofalk sau din combinarea acestuia cu acid chenodeoxicolic (10-15 mg/kg corp/zi), preparatul Litofalk, pentru un interval de 6-24 luni, până la dizolvarea completă a calculilor. Șansa de succes este de 50% și există riscul de recidivă de aproximativ 10%/an, în primii 5 ani. Supravegherea rezultatelor se face prin ecografie. Metoda de disoluție medicamentoasă a calculilor a devenit tot mai rar utilizată în ultimii ani.

- *Litotripsia extracorporeală (ESWL)* constă din bombardarea calculilor de colesterol cu unde de șoc (shock wave lithotripsy). Ea se adresează calculilor unici sau puțin numeroși, de preferință sub 15 mm. Fragmentele rezultate din litotripsie vor fi apoi dizolvate prin administrarea de acizi biliari (în special acid ursodeoxicolic), până la dispariția completă a tuturor fragmentelor de calculi din vezică. Ambele tehnici nechirurgicale (litoliza medicamentoasă și ESWL) sunt relativ scumpe și sunt tot mai rar folosite la ora actuală.

De reținut

- Litiiza biliară este o afecțiune frecventă în populația generală, afectând peste 10 % din populația adultă, la adultul vârstnic prevalența fiind chiar mai mare, putând ajunge la 30-40 %.
- În majoritatea cazurilor, litiiza biliară rămâne asimptomatică și nu necesită o intervenție terapeutică specifică.
- Cefaleea, disconfortul în hipocondrul drept nu sunt considerate a fi simptome legate de litiiza biliară.
- Litiiza biliară simptomatică semnifică prezența colicii biliare, definită ca o durere intensă epigastrică sau în hipocondrul drept, cu durată de 30 de minute până la 1-2 ore, care apare în urma consumului unor alimente colecisto-chinetice.
- Ecografia transabdominală este considerată a fi metoda imagistică de primă linie pentru diagnosticul litiizei biliare complicate sau nu, cu o performanță diagnostică excelentă de peste 90-95 %.
- Printre complicațiile litiizei biliare se numără hidropsul vezicular, colecistita acută icterul obstructiv determinat de litiiza coledociană cu sau fără angiolit.
- Neoplasmul de vezică biliară este o complicație rară care apare la adultul vârstnic cu istoric vechi de litiiză biliară.
- Litiiza biliară simptomatică (istoric de colică sau complicații) are indicație chirurgicală.

18. HEPATITELE CRONICE VIRALE

Hepatitele cronice virale sunt o problemă de sănătate publică, atât datorită prevalenței mari a virusurilor hepatitice, cât și datorită potențialului evolutiv spre fibroză severă și ciroză hepatică și complicațiile acesteia. Ținând cont de faptul că nu toate virusurile cu tropism hepatic au evoluție cronică, vom discuta în acest capitol numai despre hepatopatiile cronice induse de virusurile hepatitice B, C și Delta. Virusurile hepatitice A și E, chiar dacă pot induce o hepatită acută, nu se cronicizează decât în condiții speciale, la pacienți cu deficiențe imunologice.

Pentru început, vom discuta despre elementele comune hepatopatiilor cronice virale. Prin **definiție** hepatopatiile cronice sunt afecțiuni necro-inflamatorii și fibrotice ale ficatului cu o durată mai mare de 6 luni. Practic acest lucru se traduce prin prezența markerilor de infecție virală și a citolizei pe o durată mai mare de 6 luni.

Morfopatologie

Tabloul morfopatologic are niște elemente comune în toate hepatopatiile cronice, precum și elemente caracteristice fiecărui tip de hepatopatie. Elementele comune sunt inflamația, necroza hepatocitară și fibroza, care trebuie cuantificate. Severitatea fibrozei este cea care dă prognosticul bolii. Pentru cuantificarea severității leziunilor histopatologice hepatice se folosesc scoruri semicantitative, cel mai simplu dintre acestea fiind scorul METAVIR, care are două componente: activitatea necro-inflamatorie A (A0 – fără necroinflamție, A1 – necroinflamție minimă, A2 - necroinflamție moderată, A3 – activitate necro-inflamatorie severă) și fibroza (F0 - fără fibroză, F1 – fibroză ușoară perisinusoidală, F2 – fibroză moderată periportală, F3 – fibroză severă, în punți, F4 – ciroză hepatică, pseudonodularea parenchimului hepatic) (Fig. 18.1).

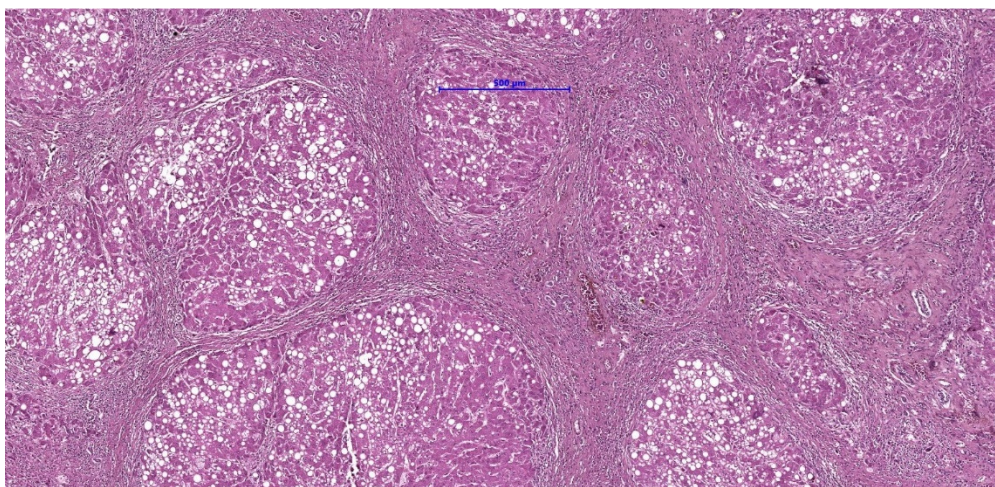


Figura 18.1. Aspect histopatologic de ciroză hepatică. De remarcat benzile de fibroză care realizează pseudonodularea parenchimului hepatic (courtesy Conf. Sorina Tăban).

Diagnostic

Diagnosticul se pune pornind de la tabloul clinic, de obicei sărac, continuând cu tabloul biologic - documentarea sindromului citolitic și a infecției virale mai vechi de 6 luni, precum și evaluarea funcției hepatice prin determinarea factorilor de coagulare, albuminei, bilirubinei.

Diagnosticul are ca element obligatoriu **determinarea severității afectării hepatice**, fie prin biopsie hepatică (mai rar utilizată în prezent), fie prin metode non invazive (biologice și elastografice).

- Examenul histologic se face pe un fragment hepatic obținut prin **biopsie hepatică** (PBH). PBH este o procedură minim invazivă, se poate face transparietal sau transjugular (abord preferat la pacienți cu risc crescut de sângerare). Riscul de complicații (hematom intrahepatic, hemoragie intraperitoneală, hemobilie, complicații biliare, pneumotorax) deși exista, este redus (1–3%).

PBH transparietală se face ecoghidat (acul de puncție este urmărit tot timpul prin ecografie) sau ecoasistat (prin ecografie se alege locul de puncție, care se realizează prin tehnica "mâinii libere"). Pot fi utilizate ace automate, de tip Tru-cut, sau ace aspirative, de tip Menghini. PBH se face cu anestezie locală și cu minimă sedare, prin administrarea de Midazolam. Fragmentul obținut este colorat cu hematoxină-eozină sau cu colorații specifice pentru evidențierea fibrozei, și interpretate conform unor scoruri specifice, cel mai utilizat fiind scorul METAVIR.

- **Testele Biologice** sunt fie teste simple (cum ar fi scorul APRI sau scorul FIB4), cu valoare predictivă de peste 90% pentru excluderea fibrozei severe/cirozei, sau teste patentate, mai scumpe, cum sunt FibroTest-ActiTest sau FibroMax (Fig. 18.2) acesta din urmă evaluând nu numai activitatea și fibroza, dar și încărcarea grasă (S - Steatoza), precum și leziunile hepatice induse de aceasta (N) sau de consumul abuziv de alcool (H). Testele patentate iau în considerare o serie de date demografice și teste biologice, incluse într-o formulă patentată, rezultând un scor prognostic.

Demographics	
Sex	Male
Birthdate	16/09/1955

Analysis	
Sample Date	25/10/2008
Main Clinical background	Unkown
Alpha2 Macroglobulin (g/l)	3.83
Haptoglobin (g/l)	0.30
Apolipoprotein A1 (g/l)	1.43
Bilirubin (microMol/l)	14.53
Gamma GT (IU/l)	81
ALT (IU/l)	65
AST (IU/l)	34
Fasting glucose (mmol/l)	4.88
Triglycerides (mmol/l)	1.79
Total cholesterol (mmol/l)	4.27
Weight (kg)	94.00
Height (meters)	1.80

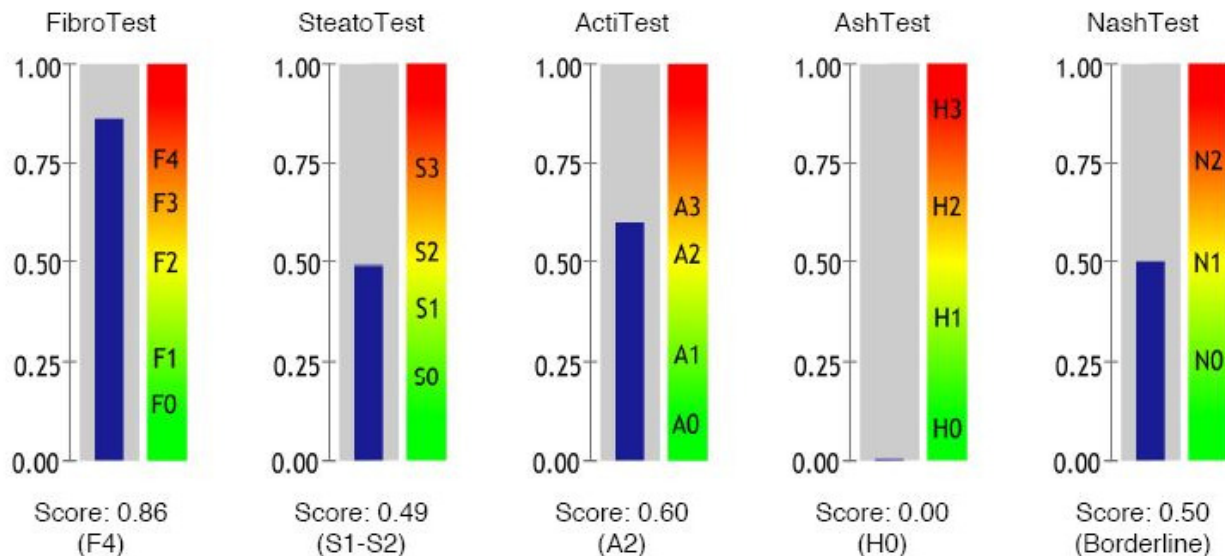


Fig. 18.2. Exemplu de test Fibromax. În tabelul de sus parametrii luați în calcul, în diagrama de jos rezultatul

- **Metodele elastografice de evaluare a fibrozei hepatice** s-au dezvoltat mult în ultimii ani. Ele folosesc stimularea țesutului hepatic cu un impuls mecanic sau cu un impuls de ultrasunete de o anumită frecvență. În urma stimulării, țesutul hepatic se deformează, această deformare putând fi măsurată prin ultrasonografie, apreciind astfel rigiditatea hepatică. Cu cât fibroza este mai severă, cu atât rigiditatea hepatică este mai mare. Deși metoda poate avea unele dificultăți în a diferenția stadii apropiate de fibroză, ea are o bună performanță pentru diagnosticul fibrozei severe (F=3) și cirozei (F4).

Prima tehnică elastografică introdusă a fost *Elastografia Impulsională* (realizată cu un aparat denumit FibroScan) (Fig. 18.3). Metoda este nedureroasă, se realizează în mai puțin de 5 minute și este reproductibilă. Valori sub 5 kPa sunt considerate normale, peste 10 kPa pentru fibroză severă, iar peste 13-15 kPa pentru ciroză hepatică. Nu poate fi utilizată în caz de ascită.



Figura 18.3. Aparatul FibroScan, utilizat pentru elastografia impulsională, o tehnică non-invazivă care măsoară rigiditatea hepatică.

Ulterior au apărut și alte tehnici elastografice pe bază de ultrasunete care pot fi *de tip "point" folosind tehnica ARFI - VTQ* de la Siemens (Fig.18.4) sau ElastPQ de la Philips, sau *de tip 2D SWE (în timp real) - SuperSonic Image - Aixplorer* (Fig.18.5) sau 2D SWE-General Electric (au avantajul evaluării în timp real, rezultatul fiind codat atât color, cât și numeric). Valorile cut-off de fibroză sunt asemănătoare (dar nu identice) cu cel de la FibroScan. Valori sub 5 kPa sunt considerate normale, peste 9 kPa pentru fibroză severă, iar peste 13-14 kPa pentru ciroză hepatică. Pot fi utilizată și în caz de ascită.



Figura 18.4. Elastografie hepatică tip point (VTQ Siemens). Rigiditatea hepatică este măsurată într-un punct.

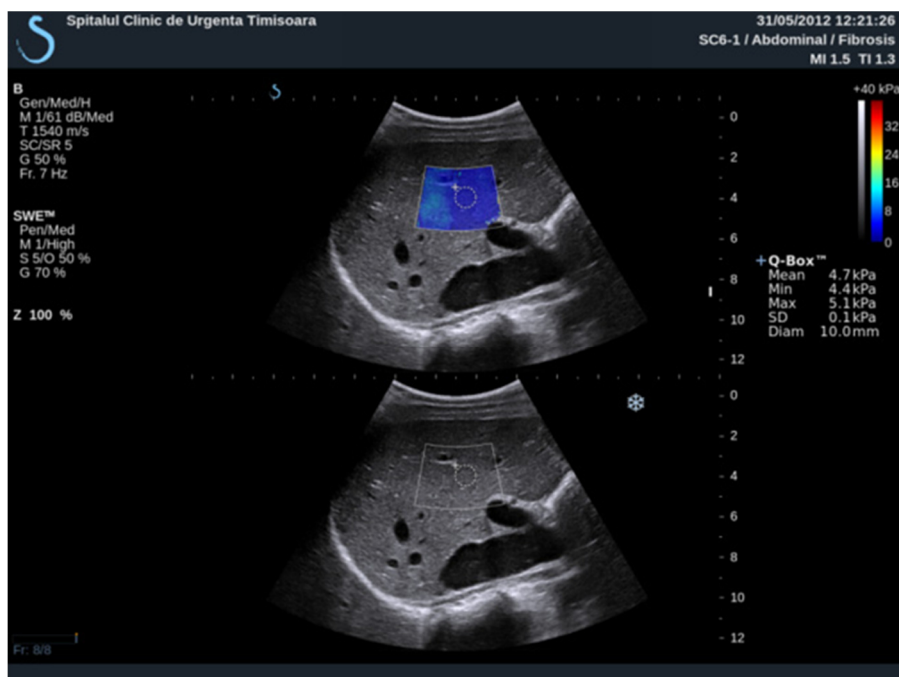


Figura 18.5. Elastografie 2D-SWE (Shear Wave Elastography), care oferă o evaluare în timp real a rigidității hepatice, pe lângă valoarea numerică fiind obținută și o elastogramă color (cadranul de sus). În cadranul de jos este măsurată vâscozitatea hepatică, ca indicator al severității inflamației.

Diagnosticul diferențial implică confirmarea sau excluderea altor cauze de suferință hepatică cronică și se face prin determinarea markerilor patognomonici pentru alte suferințe hepatice, discutați la capitolele respective.

Tratament

Tratamentul are ca scop suprimarea replicării virale și va fi detaliat la fiecare subcapitol în parte. Prin suprimarea replicării virale se oprește progresia bolii spre ciroză hepatică și complicațiile acesteia.

HEPATITA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITEI B (VHB)

Definiție și istoric

Hepatita cronică indusă de virusul hepatitei B (VHB), se definește prin prezența unei inflamații hepatice persistente ce durează cel puțin 6 luni de la expunerea la VHB sau de la stabilirea diagnosticului inițial. Virusul hepatitei B, de natură hepatotropă, este responsabil pentru un spectru larg de afecțiuni – de la forme asimptomatice sau pauci-simptomatice până la evoluția progresivă, caracterizată prin fibroză, ciroză, insuficiență hepatică și dezvoltarea hepatocarcinomului (HCC). Markerul serologic esențial în diagnostic este antigenul de suprafață al VHB (AgHBs).

Din perspectivă istorică, VHB a fost identificat pentru prima dată în 1965 de Blumberg, în serul aborigenilor australieni (fiind denumit „antigen Australia”), iar această descoperire a fost recunoscută prin acordarea Premiului Nobel pentru Medicină în 1976, împreună cu Alter.

Epidemiologie

Infecția cu VHB reprezintă o problemă globală majoră. Conform OMS (2019), există aproximativ 296 milioane de persoane cu infecție cronică (AgHBs pozitiv), 1,5 milioane de noi cazuri și 820.000 de decese anual, iar aproximativ 2 miliarde de persoane au fost expuse (prezentând anticorpi anti-HBc). Fără intervenție, decesele datorită hepatopatiilor cronice VHB ar putea ajunge la 1,14 milioane până în 2035.

Prevalența globală a infecției cronice este estimată la 3,5%, cu variații regionale: prevalență joasă, <2% în Europa Occidentală, SUA, Australia, Noua Zeelandă; prevalență medie 2–7% în Europa de Est, regiunea mediteraneană, Orientul Mijlociu, Asia Centrală, India, Singapore, Japonia, America Centrală și de Sud; și prevalență înaltă ≥8%, în China, Hong Kong, Africa sub-Sahariană.

În ultimele două decenii, țările hiperendemice (ex. Taiwan, China, Hong Kong) au înregistrat scăderi semnificative ale prevalenței HBV datorate vaccinării universale, îmbunătățirii condițiilor socio-economice și accesului la tratament antiviral. În unele țări hipoendemice din Europa, prevalența a crescut din cauza migrației din zone cu prevalență mai mare, iar în SUA, epidemia de consum de droguri intravenos și ratele scăzute de vaccinare au contribuit la sporirea numărului de cazuri.

În România, studiile au arătat o seroprevalență a AgHBs de 4,4% la adulți și o expunere de 27% (estimată prin prezența anticorpilor anti-HBc), însă datele recente indică o scădere a infecției cronice la aproximativ 1,5%, datorită vaccinării universale la naștere instituită în 1996 și măsurilor de prevenție.

Fiziopatologie

VHB este un virus ADN hepatotrop din familia Hepadnaviridelor, iar principalul său rezervor este omul. Particula virală completă (virionul Dane) este compusă din:

- Genomul viral - un ADN parțial dublu catenar, circular, incluzând circa 3200 de baze-perechi, care se replică cu ajutorul unei ADN-polimeraze. Genomul este organizat în patru regiuni ce codifică șapte proteine: proteinele de suprafață (S, preS1 și preS2), proteinele capsidice (precore/core – HBcAg și HBeAg), proteinele X (cu rol transcripțional) și ADN-polimeraza.

- Nucleocapsida - formată din antigenul core al VHB (HBcAg), care învelește genomul;

- Învelișul viral: constituit din antigenul de suprafață (HBsAg) produs în exces și prezent sub formă de particule sferice sau tubulare neinfecțioase.

Replicarea virusului are loc exclusiv în hepatocite: virusul intră în celulă prin receptorul NTCP, nucleocapsida eliberează genomul viral care este transportat în nucleu, unde se formează ADN-ul circular covalent închis (cccDNA). Acesta acționează ca matrită pentru transcripția ARNm și este rezervorul permanent al infecției. Integrarea ADN-ului viral în genomul gazdei poate contribui la dezvoltarea HCC.

Variabilitatea genetică. VHB se clasifică în cel puțin 10 genotipuri (A–J), care prezintă o variabilitate de peste 8% în secvența nucleotidică și distribuții geografice distincte. Genotipul A este frecvent în nordul Europei, America de Nord, India și Africa, B și C predomină în estul Asiei, D în regiunile mediteraneene, Europa de Est, Orientul Mijlociu, India și Africa, E în Africa de Vest, iar F și H în America de Sud. Genotipurile C și D sunt asociate cu forme severe și rapide de progresie a bolii, pe când A și B răspund mai bine la tratamentul cu Peginterferon.

Imunopatogeneza. VHB nu este direct citopatic. Leziunile hepatice apar ca urmare a răspunsului imun al gazdei. Limfocitele T citotoxice recunosc și distrug hepatocitele infectate (prin prezentarea HBcAg), iar citokinele (ex. TNF- α și IFN- γ) contribuie la inflamația hepatică și clearance-ul viral. În infecția acută, un răspuns imun robust conduce la eliminarea virusului, pe când în infecția cronică, fenomenul de epuizare imunologică permite persistența virusului. Limfocitele B produc anticorpi anti-HBs, importanți în obținerea unei vindecări imune.

Modalități de transmitere (Tabel 18.I)

VHB se găsește în sânge, lichid seminal, secreții cervico-vaginale, salivă și alte fluide corporale. Se transmite prin contactul cu fluide infectate. Este extrem de contagios, chiar mai contagios decât HIV, infecția HBV fiind considerată boală cu transmitere sexuală.

VHB supraviețuiește în mediul înconjurător până la 7 zile și este mai infecțios decât HIV; nu se transmite pe cale fecal-orală, și, deși se găsește în laptele matern, nu există dovezi privind transmiterea prin alăptare.

Tabelul 18.I. Căi de transmitere a VHB

Căi principale		Detalii
Verticală (perinatală)		De la mamă la nou-născut, cu un risc semnificativ dacă viremia maternă este >200.000 UI/mL.
Orizontală		
	Sanguină	Prin transfuzii, produse de sânge contaminate, hemodializă sau transplanturi.
	Percutantă/permucosală	Prin utilizarea de ace sau instrumentar contaminat, administrarea intravenoasă de droguri, accidente cu instrumentar medical, acupunctură, tatuaje, body-piercing etc.
	Sexuală	Prin contact sexual neprotejat.
	Intrafamilială	În comunități hiperendemice, prin contact strâns și folosirea obiectelor personale (ex.: lame de ras, periute de dinți) care pot produce mici leziuni cutanate sau mucoase.

Istoria naturală a infecției VHB (Tabel 18.II). După momentul infectant, după o perioadă de incubație de câteva săptămâni are loc o *hepatită acută* (cu AgHBs pozitiv, citoliză de ordinul sutelor și viremie înaltă). Hepatita acută poate evolua spre *vindecare* (în peste 80% din cazuri dacă infecția se produce la un adult imunocompetent), cu dispariția AgHBs și apariția anticorpilor anti HBs, cu citoliză normală și cu viremie nedetectabilă (Fig. 18.6).

Dacă imunitatea nu este suficientă pentru a eradica infecția, aceasta se cronicizează. *Hepatita cronică* cu virus B se definește ca persistența Ag HBs peste 6 luni cu replicare virală (viremie) peste 2000 UI/ml, sindrom citolitic moderat și leziuni inflamatorii și fibrotice la nivelul ficatului. Necesită tratament antiviral. *Infecția cronică* este definită ca și persistența AgHBs mai mult de 6 luni, în condițiile în care virusul are replicare joasă sau nu se replică (viremie sub 2000 UI/ml sau nedetectabilă), citoliză persistent normală și AgHBe negativ. Nu necesită tratament antiviral.

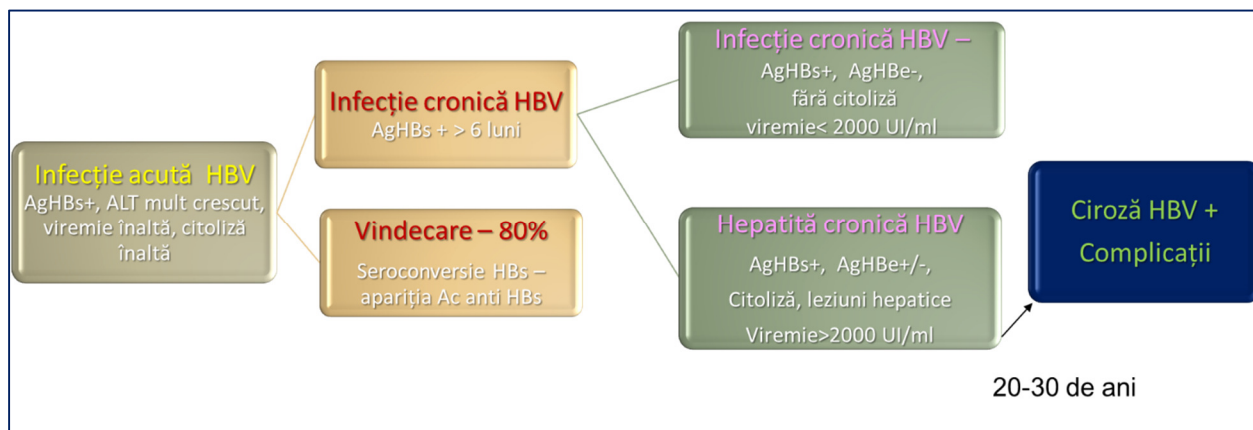


Figura 18.6. Evoluția naturală a infecției VHB

Riscul de dezvoltare a infecției cronice scade odată cu creșterea vârstei la infectare, fiind de peste 90% la nou-născuții infectați în primul an de viață, 20–50% la copiii sub 4–5 ani și 1–5% la adulții imunocompetenți, risc ce depășește 50% la adulții imunodeprimați.

Fără tratament aproximativ 40% dintre pacienții cu hepatită cronică vor dezvolta ciroză hepatică, insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular. Co-infecțiile virale sunt frecvente: virusul hepatic D infectează doar pacienții HBsAg pozitivi (≈5%), iar co-infecția cu VHC și HIV apare la 1–15%, respectiv 1–2% din cazurile HBsAg pozitive.

Tabelul 18.II. Istoria naturala a infecției VHB

Markeri/ Fază	Infecția cronică AgHBe pozitivă	Hepatita cronică AgHBe pozitivă	Infecția cronică AgHBe negativă	Hepatita cronică AgHBe negativă	Infecția cronică AgHBs negativă
AgHBs	Titru înalt	Titru înalt / intermediar	Titru redus	Titru intermediar	AgHBs negativ, prezență anti-HBc cu/ fără anti-HBs
AgHBe	Pozitiv	Pozitiv	Negativ, prezență anti-HBe	Negativ, prezență anti-HBe	Negativ
ADN VHB	Replicare crescută (>10 ⁴ IU/ml)	Replicare crescută (10 ⁴ - 10 ⁶ IU/ml)	Replicare redusă <2000 IU/ml	Replicare moderată/ înaltă, persistentă	Absent
ALT	Persistent normală (<40 UI/L)	Crescută	Normală	Crescută	Normală
Boala/ injurie hepatică	Absentă/minimă	Necro-inflamație moderată sau severă, fibroză accelerată	Necro-inflamație absentă/ minimă, fibroză absentă/ușoară	Necro-inflamație și fibroză moderată/ severă	Afectare hepatică prezentă în stadii variate, dar inactivă
Risc de progresie la ciroză hepatică sau HCC*	Redus, dar prezent	Moderat/ accelerat	Redus	Crescut	Pierderea AgHBs în stadiu pre-cirotic asociată cu risc minim de progresie la ciroză și HCC
Tratament	Nu este indicat	Indicat	Nu este indicat	Indicat	Nu este indicat

Caracteristici epidemiologice	Frecvent întâlnită la tineri, corelată cu infecția perinatală, contagiozitate crescută	Majoritatea pacienților obțin seroconversia AgHBe și supresia ADN VHB	Dispariția/ seroconversia AgHBs este întâlnită la 1-3% dintre pacienți anual	Majoritatea pacienților au infecție VHB mutantă	Imunosupresia poate determina reactivarea bolii
Vechea nomenclatură	Faza de imuno-toleranță	Faza de clearance imun sau hepatita cronică AgHBe pozitivă	Faza de purtător inactiv	Faza de reactivare sau hepatita cronică AgHBe negativă	Infecția VHB ocultă

Morfopatologie

Examenul histopatologic reprezintă metoda standard pentru evaluarea necroinflamatiei și a fibrozei. Biopsia hepatică este importantă și pentru diagnosticul diferențial față de alte afecțiuni hepatice. În cazurile cu semne clinice, biologice sau imagistice sunt clare, biopsia nu este obligatorie.

Pentru evaluarea inflamației și a stadiului fibrozei hepatice se folosesc scoruri semicantitative, cel mai simplu dintre acestea fiind scorul METAVIR. În cazurile de hepatită cronică B, pot fi observate zone de hepatită de interfață (infiltrații limfo-plasmocitare în zona portală și periportală) și necroză sau apoptoză a hepatocitelor. Formele severe ale bolii prezintă necroză în punte, care indică progresia către ciroză.

Examenul histopatologic poate evidenția trăsături sugestive pentru diagnosticul etiologiei virale B, cum ar fi *hepatocitele cu citoplasmă „în sticlă mată”*. Aceste celule prezintă o citoplasmă granulară și eozinofilă la colorarea cu hematoxină-eozină, datorită conținutului crescut de AgHBs. *Colorațiile* imunohistochimice evidențiază prezența AgHBs în citoplasmă sau pe membrana hepatocitelor infectate, iar AgHBc poate fi detectat în nucleu la pacienții cu replicare activă a VHB.

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale hepatitei cronice VHB variază de la *forme* asimptomatice sau pauci-simptomatice (cu simptome nespecifice precum astenie și durere persistentă în hipocondrul drept) până la *complicațiile* cirozei (ex. ascită, hemoragie digestivă, encefalopatie). În fazele cu replicare virală înaltă, simptomatologia poate imita hepatita acută, prezentând fatigabilitate, stare subfebrilă, anorexie, greață, vărsături și icter.

Examenul obiectiv poate fi normal sau poate evidenția semne ale bolii hepatice avansate, cum ar fi icter, eritem palmar, angioame stelate, hepatosplenomegalie, ascită și encefalopatie.

Aproximativ 20% dintre pacienți prezintă *manifestări* extrahepatice (ex. artralgii, crioglobulinemie mixtă, vasculită, glomerulonefrită, acrodermatită, poliarterită nodoasă), mediate de complexe imune circulante.

Diagnostic și evaluare inițială

1. Anamneză și examen clinic - au rolul de a identifica factorii de risc, istoricul familial de infecție cu virusul B, prezența cirozei sau a HCC, afecțiunile asociate și semnele clinice (precum splenomegalia, icterul și angioamele stelate) care indică severitatea bolii și evoluția acesteia spre ciroză.

2. Evaluarea activității bolii - are scopul de a identifica pacienții care necesită tratament antiviral. Modificarea biochimică cea mai importantă constă în creșterea transaminazelor – de regulă, valori de 2–5 ori peste limita superioară a normalului (cu un profil caracteristic ALT > AST). În fazele de replicare intensă, aceste valori pot crește de 10–50 de ori, însă fluctuațiile între determinatele serice repetate sunt frecvente.

3. Evaluarea severității bolii - are ca scop identificarea pacienților cu afectare hepatică avansată sau ciroză și inițierea screeningului pentru HCC. Astfel, modificările biochimice – valori anormale ale bilirubinei, albuminei, GGT, fosfatazei alcaline, timpului de protrombină/INR și a numărului de trombocite – pot semnală progresia către ciroză, iar creșterea alfa-fetoproteinei sugerează posibil apariția HCC.

Toți pacienții trebuie evaluați prin ecografie abdominală, completată de teste non-invasive de evaluare a fibrozei hepatice sau, în situații neconcludente, de biopsie hepatică.

4. Markerii serologici și virusologici ai infecției cronice cu VHB, precum și semnificația lor sunt prezentați în Tabelul 18.III.

Tabelul 18.III. Markerii serologici în infecția VHB și semnificația lor.

Marker serologic	Semnificație
AgHBs	Semnifică infecție cu VHB. Persistența peste 6 luni semnifică infecție cronică
AgHBe	Antigen de replicare, asociat de obicei cu viremii înalte, în infecția cu virus sălbatic
Ac anti HBc	Marker de contact cu VHB Ac anti HBc de tip IgM – asociați cu infecția acută VHB Ac anti HBc de tip IgG – asociați cu infecția cronică VHB, rămân prezenți și după vindecarea infecției VHB în asociere cu Ac antiHBs. Nu conferă imunitate
Ac anti HBs	Apariția lor semnifică vindecarea infecției VHB (în asociere cu dispariția AgHBs) Apar și după vaccinarea anti VHB
Ac anti HBe	Apar după seroconversia infecției cu virus sălbatic, semnifică infecția cu virus mutant
Viremia determinată prin tehnica PCR	PCR-DNA-VHB ≥ 2000 IU/ml - element definitoriu al hepatitei cronice VHB, semnifică necesitatea tratamentului antiviral PCR-DNA-VHB ≤ 2000 IU/ml – asociat cu infecția cronică Ag HBe negativă – nu necesită tratament antiviral.

Diagnostic pozitiv și diferențial

Diagnosticul pozitiv se stabilește prin detectarea AgHBs mai mult de 6 luni în prezența anticorpilor anti-HBc, iar determinările cantitative ale AgHBs și ale ADN VHB sunt esențiale pentru stabilirea prognosticului, definirea fazei infecției, decizia terapeutică și monitorizarea tratamentului.

Diagnosticul diferențial față de alte cauze de hepatită cronică sau ciroză – fie virală, metabolică, genetică, autoimună sau alcoolică – se bazează pe anamneză și identificarea factorilor de risc (de exemplu, condiții metabolice sau consumul de alcool), pe markerii serologici/virusologici, pe prezența autoanticorpilor și pe evaluarea histologică a ficatului.

În plus, în România, o problemă importantă o reprezintă **co-infecția cu virusul hepatic D (VHD)**, care provoacă o formă severă și rapid progresivă de hepatită cronică și ciroză la pacienții AgHBs pozitivi. De aceea, **toți pacienții AgHBs pozitivi trebuie testați cel puțin o dată pentru infecția VHD, prin determinarea anticorpilor anti-VHD** (IgG, IgM și totali). În caz de pozitivitate va fi determinat nivelul viremiei – PCR-RNA-VHD.

Tratamentul hepatitei cronice VHB

Pe termen lung, terapia antivirală în hepatita cronică B urmărește îmbunătățirea calității vieții și supraviețuirii pacienților prin prevenirea progresiei bolii către ciroză, insuficiență hepatică și hepatocarcinom (HCC), precum și reducerea transmiterii infecției și gestionarea manifestărilor extrahepatice.

Pe lângă aceste obiective pe termen lung, tratamentul vizează și atingerea unor rezultate imediate, esențiale pentru controlul bolii: *vindecarea infecției* (seroconversia în sistem HBs, cu dispariția Ag HBs și apariția Ac anti HBs – obiectiv din păcate atins în numai în maximum un sfert din cazuri); *Supresia replicării virale* (reducerea permanentă a viremiei serice la valori ≤ 2000 UI/ml, ideal la valori nedetectabile); *controlul leziunilor hepatice* (reducerea inflamației și ideal a severității fibrozei); *răspunsul biochimic* (normalizarea valorilor transaminazelor, expresie a reducerii inflamației); *seroconversia AgHBe la anticorpi anti-HBe*.

1. Indicații terapeutice

Tratamentul antiviral în infecția cronică cu VHB se bazează pe o evaluare comprehensivă care include *nivelul de replicare virală* (măsurat prin ADN VHB) și *valorile ALT*; *severitatea bolii hepatice* - prezența necroinflamației, a gradului de fibroză și/sau a cirozei, evaluate prin PBH sau teste non-invazive; factori suplimentari, cum ar fi vârsta, *istoricul familial de ciroză sau HCC*, precum și *prezența manifestărilor extrahepatice*, precum și a altor cauze de suferință hepatică (de exemplu, legate de consumul de alcool sau de sindromul metabolic).

Astfel, tratamentul antiviral este indicat în următoarele situații:

- La **pacienții cu ciroză** (compensată sau decompensată) care prezintă ADN VHB detectabil, indiferent de valorile ALT;
- La **pacienții cu hepatită cronică** (fie AgHBe pozitivă, fie negativă) care au un nivel al ADN VHB superior de 2000 UI/mL și valori ale ALT crescute (de cel puțin două ori peste norma) sau prezintă leziuni histologice moderate până la severe;

- La pacienții cu **replicare virală înaltă**, cu vârsta peste 30–40 de ani sau cu un istoric familial de ciroză și/sau HCC;
- La cei care prezintă **manifestări extrahepatice**, semnificative pentru evoluția bolii.

Pacienții care nu îndeplinesc criteriile de tratament inițiale necesită monitorizare periodică: evaluarea transaminazelor la 3 luni, a ADN VHB la 6–12 luni și a gradului de fibroză prin teste non-invasive (ex. elastografie și biomarkeri) la 12 luni.

2. Strategii și agenți terapeutici

Există două strategii majore în tratamentul pacienților cu hepatită cronică VHB: terapia bazată pe interferon și strategia bazată pe analogi nucleozidici/nucleotidici (Tabel 18.IV)

- *Terapia cu Peg-interferon alfa (PegIFNa)* are următoarele avantaje: durată finită a terapiei (48 săptămâni), absența rezistenței virale, posibilitatea de seroconversie în sistem AgHBs. Dezavantajele sunt legate de administrare parenterală (injecții subcutanate), de reacții adverse frecvente (sindrom pseudogripal, trombocitopenie, leucopenie, anemie, tulburări psihice, alterări ale funcției tiroidiene) și de contraindicații (ciroză decompensată, depresie, trombocitopenie).

Este indicat la pacienți tineri, non-cirofici, cu ALT crescut și ADN VHB nu foarte înaltă, cu genotip favorabil (A>B>C>D). Monitorizarea se face prin evaluarea viremiei și a AgHBs la 12 și 24 săptămâni pentru a decide oprirea terapiei în caz de răspuns insuficient.

- *Terapia cu analogii Nucleozidici/Nucleotidici (NUCs)*. De-a lungul anilor au fost descoperiți mai mulți agenți antivirali cu acțiune împotriva VHB. Primii intrați pe piață au fost Lamivudina, Adefovirul la care s-a renunțat ulterior datorită ratei mari de rezistență dezvoltate. În prezent se utilizează *Entecavirul (ETV)*, *Tenofovir disoproxil fumarat (TDF)* și *Tenofovir alafenamide (TAF)*. Durata de administrare este indefinită, deoarece la întreruperea tratamentului are loc reluarea replicării virale.

Avantajele administrării NUCs sunt administrare orală, efectul antiviral puternic și barieră înaltă la rezistență, tolerabilitatea excelentă, cu reacții adverse minime, precum și faptul că pot fi utilizați în toate formele de infecție, inclusiv în ciroză și în co-infecția HIV. Dezavantajele sunt rata scăzută de seroconversie a AgHBe și AgHBs, necesitatea unui tratament pe termen lung/indefinit.

Indicațiile de administrare sunt toți pacienții cu hepatită cronică sau ciroză (chiar decompensată) VHB. O altă indicație o reprezintă femeile însărcinate cu viremie înaltă în ultimul trimestru de sarcină reducerea transmiterii materno-fetale (se preferă tenofovirul), precum și ca profilaxie în timpul terapiei imunosupresoare în infecția cronică VHB (pacienți AgHBs pozitivi, cu replicare virală joasă sau nedetectabilă)

Eficacitatea tratamentului - răspunsul virusologic (ADN VHB nedetectabil) se obține la 97–99% pacienți, cu remisiune biochimică și ameliorare histologică, însă eliminarea AgHBs este rară (<1% anual).

Tabelul 18.IV. Strategii terapeutice în hepatita cronică și ciroza VHB

	Peg-interferon alfa (PegiFNa)	Analogii Nucleoz(t)idici (NUCs)
Administrare	Parenterală (injecții subcutanate)	Orală
Durata tratament	Finită (48 săptămâni)	Pe termen lung/indefinit
Efect antiviral	Moderat; control imun susținut fără terapie continuă	Puternic; supresie virală menținută (ADN VHB nedetectabil la 97–99% pacienți)
Rezistență virală	Practic absentă	Risc scăzut (posibilitate de rezistență, în special cu lamivudina, adefovir sau telbivudină, actualmente scoase din uz)
Seroconversie AgHBs	Posibilă (în 4–12% din cazuri pe termen lung)	Foarte rară (<1% anual)
Avantaje suplimentare	Durabilitatea răspunsului viral; util pentru pacienții cu genotip favorabil (A > B > C > D)	Tolerabilitate excelentă; indicați în toate formele de infecție, inclusiv ciroză și co-infecție HIV
Contraindicații/Reacții adverse	Reacții adverse frecvente, contraindicat în ciroză decompensată și boli autoimune	Tratament pe termen lung; riscul de rezistență virală
Monitorizare	Evaluare la 12 și 24 săptămâni pentru decizia de oprire precoce	Monitorizare continuă a viremiei și a parametrilor biochimici

Noile terapii dezvoltate pentru hepatita B își propun să atingă vindecarea funcțională – definită ca obținerea unui ADN VHB nedetectabil și dispariția AgHBs după întreruperea tratamentului – prin implementarea de strategii terapeutice diversificate, inclusiv inhibitorii intrării VHB (de exemplu, Bulevirtide), nucleic acid polymers (de exemplu, REP2139), modulatorii asamblării capsidei (CAMs), agenți care interferează cu ARN-ul VHB (siRNA și ASOs) și terapii imunomodulatoare (vaccinuri terapeutice și mediatori specifici anti-VHB).

Evoluție, prognostic, complicații

Hepatita cronică VHB are riscul de progresie spre fibroză, ciroză și complicațiile acesteia, inclusiv hepatocarcinom. Riscul de progresie este legat de nivelul viremiei și de caracteristicile individuale. Chiar dacă sub tratament este realizată supresia virală, există totuși riscul de hepatocarcinom la pacienții cu fibroză severă/ciroză, datorită integrării genomului viral în hepatocitele infectate.

La pacienții cu infecție cronică VHB (AgHBs pozitiv, viremie joasă) există un risc de aproximativ 1% pe an de progresie spre hepatită cronică VHB, dacă echilibrul dintre imunitatea

organismului gazdă și virulența virusului se rupe. Acest lucru este favorizat de tratament imunosupresor sau chimioterapie, motiv pentru care este recomandat tratamentul profilactic cu NUCs la acești pacienți.

Screening și profilaxie

Screeningul infecției cu VHB se realizează prin determinarea AgHBs și se recomandă persoanelor cu risc crescut (persoane care își injectează droguri, persoane cu comportament sexual riscant, pacienți în hemodializă, personal medical, instituționalizați, soți și membri ai familiilor pacienților AgHBs pozitivi, donatori și femei însărcinate).

Profilaxia primară include vaccinarea universală la naștere conform schemei 0-1-6 luni (cu o eficacitate >95% și protecție de cel puțin 30 de ani, urmată de câte o doză de rapel la 5 ani la vârsta adultă). Pentru copiii născuți din mame AgHBs pozitive se recomandă, suplimentar, administrarea de imunoglobulină specifică anti-VHB (HBIG) în primele 12 ore după naștere pentru a preveni transmiterea materno-fetală, precum și vaccinare cât mai rapidă.

Profilaxia secundară implică tratamentul profilactic al pacienților cu infecție cronică VHB care trebuie să urmeze tratament chimioterapic sau imunosupresor, pe toată durata tratamentului și 6 luni după.

De reținut

- Hepatita cronică cu virus B este o problemă de sănătate publică datorită prevalenței mari, dar și posibilității de evoluție spre ciroză hepatică și complicațiile sale.

- Diagnosticul se pune pe prezența Ag HBs și a sindromului citolitic mai mult de 6 luni, asociată cu prezența necro-inflamației și fibrozei hepatice evaluate prin metode invazive și non invazive.

- Evaluarea inițială acestor pacienți presupune determinarea AgHBs, a sindromului citolitic, a viremiei, evaluarea leziunilor hepatice prin metode invazive și non invazive.

- Opțiunile de tratament includ terapia cu peg interferon (grevată de efecte secundare, uneori severe, dar pe termen finit, cu șansă de obținere a seroconversiei în sistemul HBs). Cealaltă opțiune de tratament sunt analogii nucleozidici/nucleotidici, un tratament fără efecte adverse, cu administrare orală, dar cu durată indefinită, care realizează un bun control al replicării virale.

- Pacienții cu infecție cronică cu virus B AgHBe negativ (citoliză persistent normală și viremie ≤ 2000 UI/ml) nu necesită tratament antiviral. Însă acești pacienți trebuie monitorizați pentru a surprinde momentul în care din infecție cronică cu virus B Ag HBe negativ trec în stadiul de hepatită cronică cu virus B.

HEPATITA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITEI D (VHD)

Definiție

Hepatita virală D reprezintă o formă particulară de hepatită cronică virală, caracterizată prin persistenta necro-inflamației hepatice mai mult de 6 luni, cauzată de un virus ARN defectiv. Acest virus este „orfan” în sensul că nu poate să se reproducă fără prezența VHB, din care „împrumută” antigenul de înveliș (AgHBs) necesar atât pentru infectarea hepatocitelor, cât și pentru eliberarea de noi particule virale.

Evoluția bolii este rapidă, severă și progresivă. Aceasta poate conduce la insuficiență hepatică fulminantă în fazele acute, iar în stadiul cronic se poate dezvolta ciroza hepatică, cu complicații asociate precum ascita, hemoragia digestivă și encefalopatia hepatică, precum și riscul de carcinom hepatocelular.

Recent, progresele majore în diagnosticarea hepatitei D și apariția unor soluții terapeutice inovatoare au crescut interesul pentru identificarea, caracterizarea și tratamentul pacienților afectați de această boală.

Epidemiologie

Prevalența infecției cu VHD variază semnificativ în funcție de regiune. Zonele cu prevalență redusă (sub 5% din pacienții infectați VHB) includ Statele Unite, țările nordice din Europa și Orientul Îndepărtat, în timp ce în zone cu endemie medie (10–15% din pacienții infectați VHB) sunt Bazinul Mediteranean, Orientul Mijlociu și anumite zone din Asia. *În România, studiile indică că aproximativ 7% din pacienții cu AgHBs pozitivi, proporția fiind mult mai mare la pacienții AgHBs pozitiv și boală hepatică avansată (23-30%).* Astfel, epidemiologia VHD reflectă în mare măsură epidemiologia infecției cu VHB, fiind influențată de factori socio-economici, de condițiile de igienă, de programele naționale de vaccinare și de migrația populațională.

Fiziopatologie

VHD a fost descoperit în 1977 și este încadrat în genul *Deltavirus* din familia Deltaviridae. Particula virală este sferică, de aproximativ 36 nm, având un genom ARN circular monocatenar de circa 1680 nucleotide. Virusul codifică o singură proteină structurală, AgVHD, care se exprimă în două izoforme: *Proteina S (mică)* – p24, cu funcții esențiale în replicarea virală și *Proteina L (mare)* – p27, implicată în inhibarea replicării și promovarea asamblării ARN-ului viral prin procesul de izoprenilare a aminoacizilor din extremitatea C-terminală.

Replicarea VHD are loc exclusiv în parenchimul hepatic și se bazează pe utilizarea ARN-polimerazei gazdei (Pol II) în prezența ribozomilor, care permit clivajul și ciclarea genomului viral. Deși replicarea nu depinde direct de VHB, prezența acestuia este indispensabilă pentru asamblarea și eliberarea particulelor virale, deoarece VHD „împrumută” AgHBs pentru a se lega de receptorul NTCP al hepatocitelor.

Virusul hepatitic D acționează prin mecanisme duale:

- *Acțiune citopatică directă.* În faza acută a infecției, VHD poate determina leziuni hepatocitare prin efectul său direct, chiar dacă în stadiile cronice această acțiune este mai puțin evidentă.

- *Răspunsul imun-mediat.* În infecția cronică, răspunsul imun al gazdei conduce la necroinflamație severă, care contribuie la distrugerea țesutului hepatic.

Infecția cu VHD poate apărea fie ca o *coinfecție*, simultan cu infecția cu VHB, fie ca o *suprainfecție* la un purtător cronic de VHB. În *coinfecția* simultană VHB-VHD se poate observa un episod acut sever, cu prezența simultană a markerilor pentru ambele virusuri. În cazul *suprainfecției* la pacienții purtători cronici de VHB, apariția infecției cu VHD este adesea asociată cu o exacerbarea rapidă a bolii hepatice, progresând rapid către ciroză și crescând riscul de decompensare hepatică și de carcinom hepatocelular. Această dualitate este esențială, deoarece determină atât diferențele în prezentarea clinică, cât și în evoluția bolii, VHD având un impact negativ asupra prognosticului în cazurile de suprainfecție, mai ales dacă este vorba de un pacient cu boală hepatică avansată.

Morfopatologic

Hepatita cronică VHD nu se distinge histologic de alte hepatite cronice virale, totuși, examenul histologic arată necroze hepatocitare agresive, cu necroze în punte și inflamație periportală și lobulară. În hepatita cronică VHD, aceste modificări pot fi mai severe, iar tehnicile imunohistochimice pot evidenția AgVHD în nucleul și citoplasma hepatocitelor.

Tablou clinic

Tabloul clinic al hepatitei D este variat și nespecific. În *infecția acută* (fie prin coinfecție, fie prin suprainfecție) se pot observa icter, alterarea stării generale. În suprainfecția VHD la un pacient cu ciroză hepatică cu virus B, suprainfecția cu virus Delta se poate manifesta ca o decompensare bruscă a bolii hepatice, care poate să ducă la decesul pacientului. La purtătorii asimptomatici de VHB, un episod acut poate reprezenta prima manifestare clinică.

În *stadiile cronice*, simptomele sunt *nespecifice* (astenie, pierdere în greutate, dureri în hipocondrul drept) până la apariția complicațiilor cirozei (ascită, hemoragii digestive, encefalopatie hepatică).

Diagnostic și evaluarea inițială a infecției VHD

- Diagnosticul infecției cu VHD se bazează în principal pe *detectarea serologică a anticorpilor anti-VHD*, prin teste validate. Anticorpii de tip IgM anti-VHD apar timpuriu în cursul infecției acute și se mențin la titruri crescute și în cazul infecției cronice, corelându-se cu nivelul replicării virale și cu severitatea leziunilor hepatice. Scăderea titrului sau negativarea IgM anti-VHD (spontan ori sub tratament) sugerează rezoluția infecției. Anticorpii de tip IgG anti-VHD apar la câteva săptămâni după debutul infecției acute, cresc în paralel cu progresia bolii și se mențin la valori ridicate în infecția cronică; totuși, ei nu conferă imunitate protectoare.

- Prezența anticorpilor IgG/IgM anti-VHD indică expunerea la virus, însă *confirmarea infecției active necesită determinarea ARN-VHD* prin tehnici moleculare de tip RT-PCR. Nivelul viremiei VHD (ARN-VHD) se corelează cu prognosticul bolii; prin urmare, măsurătorile cantitative repetate (efectuate de preferință în același laborator) sunt utile pentru a monitoriza evoluția infecției, răspunsul la terapie și prognosticul.

- *Caracterizarea infecției VHB.* Pentru a diferenția în faza acută coinfecția VHB-VHD de suprainfecție, se recomandă determinarea IgM anti-HBc, care vor fi pozitivi în coinfecție, dar negativi în suprainfecție (VHD peste un VHB cronic). Se evaluează, de asemenea, AgHBe/anti-HBe și nivelul ADN VHB, având în vedere că o infecție VHB activă se asociază cu evoluție mai agresivă și prognostic mai rezervat.

- Deși invazivă, *biopsia hepatică* rămâne standardul de aur (gold-standard) pentru evaluarea severității leziunilor hepatice (gradul de necroinflamație și stadiul fibrozei). Biopsia nu este necesară pentru diagnosticul de ciroză atunci când imagistica evidențiază clar un ficat cu structură nodulară ori semne de hipertensiune portală și nici pentru monitorizarea progresiei bolii (în această situație, fiind preferate metodele non-invazive repetate).

- *Metode non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice.* Tehnicile de elastografie (elastografie impulsională – FibroScan, și de tip shear-wave – SWE) (Figuraile 18.3-18.5) și scorurile de fibroză (APRI, FIB-4) permit o evaluare dinamică, numerică și neinvazivă a fibrozei hepatice.

Prin urmare, diagnosticul infecției cu VHD se bazează pe o abordare combinată, ce include teste serologice (anticorpi anti-VHD), metode moleculare (determinarea ARN-VHD), caracterizarea infecției VHB asociate și evaluarea non-invazivă a severității afectării hepatice. Această abordare este esențială pentru stabilirea conduitei terapeutice și aprecierea prognosticului la pacienții cu hepatită D.

Evoluție, prognostic, complicații

Hepatita acută fulminantă poate fi debutul coinfecției VHB-VHD. Cel mai frecvent coinfecția evoluează spre vindecare spontană, cu dispariția Ag HBs și apariția Ac anti HBs, cu menținerea Ac anti VHD, dar cu viremie HDV nedetectabilă.

În cazul suprainfecției, evoluția către ciroză hepatică este rapidă, în decurs de 2–10 ani, cu un risc crescut de decompensare. Riscul de carcinom hepatocelular este semnificativ crescut la pacienții cu infecție mixtă VHB-VHD, comparativ cu cei monoinfecțați cu VHB.

Tratament

Hepatita cronică VHD este considerată o boală orfană, cu opțiuni terapeutice limitate. VHD nu are propria ARN-polimerază, folosind în replicare ARN-polimeraza gazdei, ceea ce îngreunează eradicarea virală. În contextul coinfecției VHB–VHD, eliminarea VHD nu este posibilă fără control susținut al replicării VHB, ideal definit prin dispariția AgHBs și apariția anticorpilor anti-HBs, asociate cu ARN VHD nedetectabil.

Obiective terapeutice sunt obținerea:

- *Răspunsului virusologic (RV)* - ARN VHD nedetectabil la 24–48 săptămâni post-tratament, însă nu echivalează cu eradicarea VHD (posibilitate de reactivare dacă AgHBs persistă).
- *Răspuns combinat* (recomandat de majoritatea ghidurilor): scăderea ARN VHD cu cel puțin 2 log UI/mL sau negativarea viremiei, plus normalizarea transaminazelor (ALT) la 6–12 luni după încheierea tratamentului.

Toți pacienții cu hepatită cronică VHD pot fi potențiali candidați pentru terapie antivirală, decizia fiind individualizată în funcție de stadiul bolii, tolerabilitate, comorbidități și raportul risc/beneficiu.

Opțiuni terapeutice

- Până de curând, *interferonul alfa (IFN) – convențional sau pegylat (PegIFN)* a fost singura opțiune terapeutică în coinfecția VHB-VHD, având un mecanism dublu de acțiune (antiviral și imunomodulator). Studiile clinice au raportat un răspuns virusologic (ARN VHD nedetectabil) la 24 de săptămâni post-tratament în 17–47% din cazuri, însă cu o rată înaltă de recădere. Factorii predictivi ai răspunsului sunt încărcătura virală VHD scăzută și nivelul scăzut de AgHBs.

Durata recomandată a terapiei este de minimum un an, putând fi prelungită la doi ani. Asocierea PegIFN cu analogi nucleoz(t)idici nu a îmbunătățit semnificativ răspunsul virusologic susținut.

Pacienții cu ciroză decompensată au contraindicație de tratament cu interferon, fiind recomandată evaluarea pentru transplant hepatic. Principalele reacții adverse sunt sindromul pseudogripal, mielosupresia, reacțiile psihiatrice și risc de hepatită autoimună.

- *Analogii nucleoz(t)idici anti-VHB* (entecavir, tenofovir) sunt indicați la pacienții cu coinfecție VHB–VHD dacă ADN VHB ≥ 2000 UI/mL, la cei cu ciroză compensată cu VHB detectabil și tuturor pacienților cu ciroză decompensată, indiferent de viremia B. Cu toate acestea, controlul replicării VHB de unul singur nu este suficient pentru eliminarea VHD, în absența altor intervenții specifice.

- *Noi strategii terapeutice.* Progrese recente vizează ținte ale ciclului replicativ al VHD, implicând proteinele gazdei.

Bulevirtid, aprobat de EMA în iulie 2020 pentru tratamentul infecției cronice VHD, disponibil și în România din 2024, blochează atașarea VHD și VHB la receptorul comun (NTCP) și intrarea lor în hepatocit. Se administrează subcutanat zilnic și a demonstrat reducerea semnificativă a viremiei VHD, cu ameliorarea parametrilor biochimici. Majoritatea pacienților din studiile de punere pe piață au prezentat recădere virală după oprirea tratamentului, din acest motiv se recomandă administrarea pe perioadă nedeterminată, atâta vreme cât este menținut beneficiul clinic. Nu se recomandă administrarea în ciroza decompensată.

Transplantul hepatic reprezintă singura soluție pentru pacienții cu insuficiență hepatică acută sau ciroză decompensată. Prognosticul post-transplant este foarte bun, cu rate ridicate de supraviețuire pe termen lung. Deși recidiva histologică a VHD în ficatul transplantat este posibilă, leziunile rămân de obicei minime în absența recidivei VHB. Pentru prevenirea recidivei VHB, se recomandă profilaxia cu analog nucleoz(t)idic asociată imunoglobulinelor anti-HB (HBIG) pe termen lung, menținând nivelul anti-HBs >100 mIU/mL.

În concluzie, tratamentul hepatitei VHD se bazează pe controlul coinfecției VHB–VHD și menținerea sub control a replicării VHD, folosind fie PegIFN (unde este posibil), fie noile terapii specifice (Bulevirtide), în asociere cu managementul adecvat al infecției VHB. Transplantul hepatic rămâne singura opțiune în cazurile de boală avansată neeligibilă pentru alte tratamente.

Profilaxie

Din moment ce VHD depinde de prezența VHB pentru replicare, prevenirea infecției cu VHB prin vaccinare reprezintă cea mai eficientă măsură de profilaxie a hepatitei D. Pe lângă vaccinarea anti-VHB, măsurile generale de prevenire a transmiterii parenterale (utilizarea instrumentarului medical de unică folosință, evitarea transfuziei de sânge contaminat etc.) sunt esențiale pentru controlul răspândirii infecției.

Recomandări de screening pentru infecția VHD

Testarea reflexă (automată - de către laborator, fără o nouă vizită medicală) pentru anticorpii anti-VHD în rândul tuturor persoanelor care se dovedesc a fi AgHBs-pozitive s-a asociat cu o creștere de aproximativ 5 ori a numărului de cazuri depistate (marea majoritate fiind pacienți tineri, fără factori de risc cunoscuți, dar cu fibroză hepatică semnificativă). Astfel, screeningul universal la persoanele AgHBs-pozitive poate facilita diagnosticul precoce și preveni transmiterea prin implementarea măsurilor specifice de control. În prezent, introducerea pe scară largă a testării reflexe este încă dezbătută și supusă evaluărilor de cost-eficiență.

De reținut:

- Virusul hepatitei D este un virus defectiv care nu se poate replica decât în prezența virusului hepatitei B.
- Infecția cu VHD se poate face concomitent cu virusul VHB și atunci vorbim despre co-infecție (tabloul clinic și biologic fiind ca al unei hepatite acute) sau poate suprainfecta un pacient deja infectat cu VHB, în acest caz, evoluția fiind spre cronicizare.
- Hepatita cronică cu virus D este cea mai severă formă de hepatită cronică virală, cu evoluție rapidă spre ciroză hepatică și decompensare, de asemenea, cu risc crescut de apariție a hepatocarcinomului.
- Diagnosticul se face pe baza prezenței Ac anti VHD, confirmată de viremie detectabilă prin tehnici PCR, și prin evidențierea leziunilor hepatice prin biopsie sau teste non-invasive.
- Tratamentul este până în momentul de față descurajant. Se poate face cu Peginterferon, s.c, timp de 12 - 24 de luni, dar cu risc de recădere.

- O opțiune nouă de tratament intrată recent pe piață și în România este Bulevirtida, administrată s.c. atâta vreme cât se menține beneficiul clinic, care realizează un bun control al replicării virale VHD.
- Nici Peg-interferonul nici Bulevirtida nu se administrează la pacienții cu ciroză hepatică decompensată.
- Dacă există replicare virală concomitentă pe virusul B, acesta va fi tratat cu analogi nucleozidici/ nucleotidici.

HEPATITA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITEI C (VHC)

Definiție

Hepatita cronică indusă de virusul hepatic C este o afecțiune necro-inflamatorie și fibrotică hepatică cronică caracterizată printr-un potențial semnificativ de a determina complicații pe termen lung, precum ciroza și carcinomul hepatocelular (HCC).

În trecut cunoscută sub denumirea de „hepatită non-A non-B”, VHC a fost identificat ca agent etiologic distinct abia în 1989 de către Choo și colab. Odată cu descoperirea sa, diagnosticul serologic al hepatitei C a devenit posibil începând cu 1990, fapt care a permis testarea sângelui transfuzat și inițierea măsurilor de prevenție specifice.

Descoperirea și dezvoltarea terapierilor antivirale cu acțiune directă (DAA) au revoluționat tratamentul, asigurând în prezent rate de eradicare a infecției de 95–100%. Acest progres a dus la lansarea de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în 2016, a strategiei de eliminare a hepatitei C la nivel mondial.

Epidemiologie

Hepatita cronică cu virus C rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. Estimările din perioada anterioară introducerii pe scară largă a terapierilor antivirale moderne raportau până la 170–180 de milioane de persoane infectate (aproximativ 2,5–3% din populația globului). Odată cu accesul extins la noile scheme terapeutice, proiecțiile actuale sugerează că aproximativ 57 de milioane de persoane rămân în prezent infectate cu VHC.

Distribuția infecției *pe plan mondial* este însă neuniformă. Rate mai scăzute (<1%) se regăsesc în anumite țări din Europa de Vest și SUA, în timp ce zone precum Africa au o prevalență mult mai mare, în special în Egipt, cu o prevalență medie de 22% și chiar de 50% în comunitățile rurale), Orientul Mijlociu (Iran, Pakistan) și regiunea Asia-Pacific (China, Indonezia). În plus, în ultimii ani, creșterea consumului de droguri intravenoase în anumite regiuni (inclusiv în Statele Unite) a condus la o creștere semnificativă a cazurilor noi de infecție cu VHC, îndeosebi la adulții tineri (20–39 de ani) și la femei (cu potențial de transmitere materno-fetală).

În România, prevalența hepatitei C a fost estimată în jurul valorii de 3,2–3,23% într-un studiu populațional realizat în 2008, însă datele mai recente sugerează că sub 2% din populația adultă ar putea fi infectată cu VHC. Prevalență este mai ridicată în rândul persoanelor cu vârstă între 45 și 75 de ani și la sexul feminin, un posibil factor istoric fiind expunerea la manevre medicale invazive, transfuzii sau avorturi ilegale în perioada regimului comunist. Înainte de introducerea testării sângelui donat (în jurul anului 1990), hepatita post-transfuzională C atinge valori de 90–95% în cazul hepatitelor „non-A non-B”. În anii '80, o altă sursă majoră de infectare a fost reprezentată de procedurile medicale efectuate cu instrumentar inadecvat sterilizat.

Campaniile de screening, îmbunătățirea metodelor de diagnostic și accesul crescut la terapia antivirală din ultimii ani au contribuit la scăderea semnificativă a ratei de prevalență,

după cum indică datele preliminare din programe regionale de screening (LIVER02), care raportează valori sub 1% în unele regiuni.

Principală **cale de transmitere** a VHC este cea **parenterală**:

- *Transfuziile de sânge sau produse de sânge* contaminate, mai ales înainte de 1990, când nu era posibil screeningul specific anti-VHC.
- *Utilizarea de droguri intravenoase* (sharing de ace și instrumentar), aceasta reprezentând în prezent cel mai frecvent mod de dobândire a infecției în multe țări dezvoltate.
- *Tatuaje și piercing* în condiții nesterile
- *Expunerea nosocomială* (în mediul spitalicesc), intervențiile chirurgicale sau stomatologice cu instrumentar nesterilizat adecvat, însă riscul a scăzut semnificativ datorită protocoalelor moderne de igienă și sterilizare.
- *Accidente percutanate și expunerea profesională* în rândul personalului medical, riscul de transmitere variind, dar fiind considerat mai mic decât în cazul VHB sau HIV.

Transmiterea **non-parenterală** include:

- *Calea sexuală*, asociată mai frecvent cu parteneri multipli, sex neprotejat sau coinfecție cu HIV. Totuși, rata de transmitere sexuală a VHC este inferioară celei a VHB sau HIV.
- *Transmiterea verticală (materno-fetală)*, care apare la 3–6% din cazuri în absența coinfecției cu HIV și poate atinge 10–17% în prezența coinfecției.
- *Transmiterea intrafamilială non-sexuală* (3–10%), posibilă în situații cu viremie înaltă și contact apropiat prelungit.

Este important de menționat că în aproximativ 30–40% dintre cazuri nu se poate identifica o sursă clară de infectare, chiar și după o anamneză detaliată.

Fiziopatologie

VHC face parte din **familia Flaviviridae**, genul *Hepacivirus*, și se distinge printr-un genom ARN monocatenar pozitiv, înconjurat de o anvelopă lipidică ce conține glicoproteinele virale E1 și E2. Acest genom codează atât proteine structurale (C, E1, E2) cât și non-structurale (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B), implicate în replicarea și asamblarea virionilor. VHC prezintă o remarcabilă variabilitate genetică, fiind clasificat în cel puțin 6 genotipuri majore și numeroase subtipuri și quasispecii. Această diversitate, împreună cu mecanismele de evaziune virală, explică atât dificultatea dezvoltării unui vaccin, cât și tendința pronunțată de cronicizare a infecției.

În România, peste 90–95% dintre infecții sunt cauzate de genotipul 1b, asociat frecvent cu transmiterea transfuzională anterioară anului 1990 și cu risc crescut de evoluție severă. În general, o proporție importantă a indivizilor infectați poate rămâne însă asimptomatică sau cu boală hepatică lent progresivă, fapt care subliniază necesitatea screening-ului și a identificării precoce a infecției cu VHC.

Ciclul replicativ începe prin atașarea și pătrunderea virionului în hepatocit printr-un proces de endocitoză mediată de receptor. După eliberarea genomului ARN (decapsidare), virusul utilizează aparatul de translație al celulei pentru a produce o poliproteină unică, ulterior

clivată în proteine structurale și non-structurale. ARN-ul pozitiv viral servește ca matrice pentru sinteza unui intermediar ARN negativ, care la rândul său stă la baza generării de noi molecule de ARN viral. După asamblarea noilor virioni (formarea nucleocapsidei și adăugarea glicoproteinelor de anvelopă), particulele virale sunt eliberate în spațiul extracelular prin exocitoză, gata să infecteze alte hepatocite.

Mecanismele de injurie hepatică. VHC nu este considerat în mod clasic un virus citopatic puternic, leziunea hepatică rezultă în principal din răspunsul imun al gazdei. În faza inițială, imunitatea înăscută (prin interferon de tip I și celule NK) încearcă să limiteze replicarea, însă virusul a dezvoltat multiple strategii de evaziune (de pildă, proteinele NS3/4A și NS5A pot inhiba căile de semnalizare ale interferonului). Componenta esențială în controlul viral o reprezintă imunitatea celulară specifică (limfocitele T CD8+ citotoxice și T CD4+ helper), care poate induce liza hepatocitelor infectate sau, în cazul unui răspuns insuficient, poate favoriza persistența cronică a virusului.

În infecția cronică, inflamația și fibrogeneza hepatică sunt întreținute de prezența continuă a antigenelor virale și de activarea constantă a răspunsului imun. *Anticorpilor anti-VHC (răspunsul umoral) nu asigură protecție completă față de reinfecție, însă prezența lor servește ca principal marker serologic al infecției.*

Istoria naturală

Evoluția naturală a infecției cu VHC poate varia de la vindecare spontană în faza acută, până la dezvoltarea cirozei hepatice și a HCC (Fig.18.7.). În faza acută, care debutează la 2–12 săptămâni după expunere, majoritatea pacienților (aproximativ 80%) sunt asimptomatici, iar icterul apare doar într-o minoritate de cazuri. În situații rare, infecția acută poate fi severă (hepatită fulminantă), mai ales când survine pe un fond de hepatopatie cronică preexistentă, în coinfecții (VHB-VHC) sau la primitorii de transplant hepatic.

La 60–85% dintre persoanele infectate, VHC se cronicizează și, pe parcursul a 20–30 de ani, poate progresa către ciroză hepatică în aproximativ 10–24% din cazuri. După instalarea cirozei, riscul anual de decompensare (ascită, hemoragie variceală, encefalopatie) este de 3–5%, riscul de apariție a HCC se situează între 1–5% pe an, iar mortalitatea poate ajunge la 2% anual. La pacienții cu ciroză decompensată, supraviețuirea scade semnificativ, situându-se în jur de 50% la 5 ani. De asemenea, recurența infecției post-transplant hepatic este aproape universală la pacienții care viremici în momentul transplantului, evoluția fiind accelerată către ciroză în aproximativ 20% din cazuri, la 5 ani post-transplant. Din fericire, aceasta nu mai este o problemă în condițiile tratamentului modern cu agenți antivirali direcți, foarte eficient chiar posttransplant.

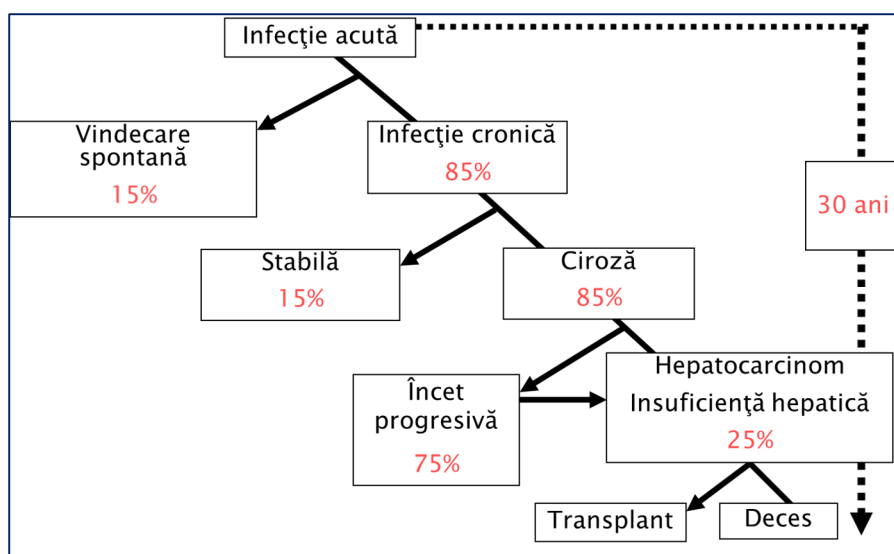


Figura 18.7. Evoluția naturală a infecției VHC

Tabloul clinic

Majoritatea pacienților cu hepatită cronică VHC nu prezintă simptome specifice, fiind frecvent *asimptomatici* (în aproximativ 90% din cazuri). În situațiile în care apar manifestări clinice, acestea sunt, de regulă, ușoare și nespecifice, putând include: *oboseală și astenie* persistente, deseori necorelate cu efortul depus, fatigabilitate accentuată; *greață* și scăderea poftei de mâncare; *durere în hipocondrul drept* (hepatalgie), de obicei moderată și intermitentă, mai frecventă spre sfârșitul zilei; *mialgii și artralгии*; *disconfort digestiv* nesistematizat, uneori descris ca un sindrom dispeptic vag.

Când boala hepatică progresează, pot apărea semne mai evidente, precum icterul sau hepatosplenomegalia, însă acestea se întâlnesc de obicei în stadii avansate.

Manifestări extrahepatice. Pe lângă tabloul clinic hepatic discret, infecția cronică cu VHC se poate asocia cu o gamă largă de manifestări extrahepatice, care pot fi prezente la 40–75% dintre pacienți. Cele mai frecvente sunt simptome generale (astenie, greață, mialgii, prurit, tulburări cognitive și depresie), însă există și manifestări mai specifice, adesea corelate cu procese autoimune sau imunologice, precum purpură trombocitopenică, vasculită sistemică; crioglobulinemie mixtă și sindroame asociate; lichen plan, fenomene Raynaud, porfirie cutanată tardă; sindrom sicca (simptome asemănătoare sindromului Sjögren); glomerulonefrită membranoproliferativă; risc crescut de insulino-rezistență și diabet, precum și limfom malign non-Hodgkin.

Este important de reținut că severitatea simptomelor nu se corelează întotdeauna cu gradul de afectare hepatică, de aceea mulți pacienți pot rămâne o lungă perioadă nedizagnosticați. Depistarea lor precoce, inclusiv prin teste serologice, are însă un rol esențial în inițierea rapidă a tratamentului și prevenirea complicațiilor pe termen lung.

Tabloul biologic

- *Sindromul de citoliză*. Transaminazele (ALT și AST) sunt indicatorii principali ai leziunii hepatice. În hepatita cronică C, valorile transaminazelor pot fi crescute (adesea $<2\times$ valorile normale), dar pot oscila marcat în timp, fără a semnaliza neapărat o agravare a bolii. Aproximativ 30% dintre pacienți pot avea transaminaze în limite normale sau aproape normale, în ciuda prezenței unei infecții active.

- *Sindromul de colestază*. Valorile bilirubinei și ale fosfatazei alcaline (FAL), împreună cu gamma-glutamyltransferaza (GGT), pot fi utile pentru a decela o componentă colestatică. În formele avansate de boală, pot apărea și creșteri ușoare ale acestor parametri, însă nu sunt specifice infecției cu VHC.

- *Sindromul hepatopriv*. Albumina serică și timpul de protrombină (TP/INR) evaluează capacitatea de sinteză a ficatului. Nivelul scăzut al albuminei și prelungirea timpului de protrombină pot sugera afectarea hepatică cronică avansată.

- *Sindromul inflamator*. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C reactivă (CRP) sunt indicatori nespecfici ai inflamației și pot fi doar ușor modificate în hepatita cronică C.

- *Teste serologice (anticorpi anti-VHC) - Screening prin teste imunoenzimatic*. Acestea detectează anticorpii anti-VHC la ~97% dintre persoanele infectate, de obicei la 2-3 săptămâni de la contactul infectant. Un rezultat pozitiv semnalează expunerea la virus, însă nu indică neapărat o infecție activă, deoarece anticorpii pot persista mult timp după vindecarea spontană sau eradicarea virală post-tratament. În primele două săptămâni de la infectare, testele serologice pot fi fals-negative (în special la persoanele imunodeprimite), deoarece anticorpii nu au atins încă un titru detectabil, perioadă denumită fereastră imunologică. În această situație, sau la pacienții cu risc crescut și suspicioși clinic, se recomandă testarea directă a viremiei (ARN VHC).

- *Teste rapide de diagnostic (RDTs)* permit detecția anticorpilor anti-VHC chiar și din sânge capilar sau salivă, oferind rezultate în aproximativ 15 minute. Avantajul este posibilitatea screeningului pe scară largă, inclusiv în medii non-spitalicești (penitenciare, comunități defavorizate etc.).

- *Determinarea viremiei prin PCR*. Confirmarea infecției active se face prin tehnici moleculare bazate pe reacția de polimerizare în lanț (RT-PCR), care evidențiază ARN-ul viral și măsoară încărcătura virală. Tehnicile moderne de tip *real-time PCR* (rt-PCR) au o limită de detecție foarte scăzută (10–15 UI/ml), fiind utile atât pentru diagnostic, cât și pentru monitorizarea răspunsului la terapie.

- *Genotiparea virală*. Identificarea genotipului și subgenotipului VHC se face tot prin teste moleculare, sunt utile dar nu obligatorii în alegerea schemei de tratament, odată cu apariția terapiilor pan-genotipice. Genotipul nu se corelează direct cu severitatea leziunilor hepatice, însă influențează durata și tipul terapiei antivirale. În România, majoritatea infecțiilor (circa 99%) sunt cu genotipul 1, predominant 1b, fapt ce simplifică într-o anumită măsură opțiunile de tratament.

- *Crioglobulinele serice* și analiza sedimentului urinar (proteinurie, hematurie) pot semnala prezența unor leziuni extrahepatice cum ar fi crioglobulinemia mixtă sau glomerulonefrita.

- *Autoanticorpi* (ANA, SMA, LKM1) se testează deoarece infecția cu VHC poate coexista cu hepatita autoimună.

„Tabloul biologic” în hepatita cronică C presupune evaluarea parametrilor de laborator pentru a detecta injuria hepatică (transaminaze, teste de sinteză) și, mai ales, a confirma etiologia virală (teste serologice și moleculare). Deși transaminazele pot rămâne normale în unele cazuri, prezența anticorpilor anti-VHC, coroborată cu determinarea ARN VHC, stabilește diagnosticul de infecție cronică. Testele suplimentare (crioglobuline, autoanticorpi, teste de fibroză) sunt utile pentru identificarea leziunilor extrahepatice și pentru stabilirea conduitei terapeutice optime.

Evaluarea fibrozei hepatice

- *Biopsia hepatică* este o metodă invazivă ce oferă informații despre gradul de inflamație și stadiul de fibroză. Poate evidenția leziuni asociate (coinfecția cu VHB, steatohepatita alcoolică sau non-alcoolică, hepatita autoimună). Utilitatea sa a scăzut în ultimii ani din cauza riscurilor de complicații (sângerare, durere) și a disconfortului pacientului, fiind folosită mai ales atunci când rezultatele metodelor non-invazive sunt neconcludente sau când se suspectează altă cauză de injurie hepatică.

- *Teste biologice (biomarkeri)* specifici sunt metode non-invazive din ce în ce mai utilizate pentru evaluarea fibrozei la pacienții cu hepatită cronică VHC. Cele mai folosite sunt teste biologice simple (*APRI*, *FIB-4*) sau mai complexe, patentate (*FibroTest*, *FibroMax*, *ELF* - Enhanced Liver Fibrosis) etc. Au o acuratețe bună (80–90% sau mai mare) pentru a diagnostica fibroza avansată (F3–F4) și ciroza (F4), cu valori prag (cut-off) specifice fiecărui test. Sunt o metodă simplă și accesibilă pentru monitorizarea evoluției fibrozei în timp.

- *Elastografia hepatică* utilizează diferite tehnici ultrasonografice pentru a măsura rigiditatea ficatului, considerată un marker indirect al fibrozei. Metoda cea mai cunoscută este *elastografia impulsională* (FibroScan®, Fig.18.3.), cu valori prag orientative pentru stadiile de fibroză: Valori sub 5 kPa sunt considerate normale, peste 10 kPa pentru fibroză severă, iar peste 13-15 kPa pentru ciroză hepatică. Alte tehnici elastografice (point Shear Wave Elastography - pSWE, și 2D-SWE (Fig.18.4 și 18.5) sau elastografia RMN) oferă rezultate comparabile, cu propriile valori cut-off.

Diagnostic

Deoarece majoritatea persoanelor infectate cu VHC nu prezintă simptome caracteristice, diagnosticul este frecvent stabilit tardiv, fie în faze avansate de boală, fie atunci când apare prima complicație a cirozei. În multe cazuri, infecția este descoperită întâmplător, prin analize de laborator (valori anormale ale transaminazelor) sau prin evidențierea anticorpilor anti-VHC.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe **teste serologice** (detecria anticorpilor anti-VHC), care indică expunerea la virus, dar nu fac distincția între infecția activă și cea vindecată, confirmate de **teste moleculare** (ARN VHC și genotipare) pentru a demonstra replicarea virală și a identifica genotipul responsabil, însoțite obligatoriu de **evaluarea fibrozei** (prin biopsie hepatică sau metode non-invazive, precum elastografia și determinarea biomarkerilor) pentru a stabili gradul de afectare hepatică.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al hepatitei cronice sau al cirozei hepatice cu virus C implică excluderea altor cauze de boală hepatică cronică, precum cele de etiologie virală (VHB, VHD), metabolică (steatohepatita asociată disfuncției metabolice), genetică (hemocromatoză, boala Wilson), autoimună sau alcoolică. Orientarea corectă se bazează pe istoricul medical și social (consum de alcool, factori de risc metabolici), pe determinarea markerilor serologici și virusologici (pentru excluderea altor virusuri hepatice), precum și pe identificarea autoanticorpilor specifici. În cazurile în care situația rămâne neclară, examinarea histologică prin biopsie hepatică poate aduce informații suplimentare pentru stabilirea diagnosticului final.

Complicații

Complicațiile infecției cronice cu virusul hepatitei C sunt consecința evoluției spre ciroză hepatică (instalată, de regulă, după 20–30 de ani de progresie silențioasă) și apariția complicațiilor acesteia (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică), putând duce în final la insuficiență hepatică. De asemenea, HCC poate surveni cu o rată de 1–4% pe an după apariția cirozei. În plus, pacienții pot prezenta și manifestări extrahepatice, precum purpură, glomerulonefrită cu evoluție spre insuficiență renală cronică și diverse boli autoimune.

Tratament

Scopul și obiectivele terapiei

Scopul principal al tratamentului antiviral în hepatita cronică VHC este eradicarea infecției (răspuns viral susținut – SVR12), care are drept consecințe prevenirea progresiei inflamației și fibrozei către ciroză și carcinom hepatocelular (HCC), reducerea mortalității generale și de cauză hepatică, prevenirea complicațiilor extrahepatice și creșterea calității vieții pacienților, precum și limitarea transmiterii VHC la populația neinfectată

Obiectivul imediat al oricărui regim terapeutic îl constituie *atingerea SVR12*, definit ca ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea terapiei. Pacienții care obțin SVR își mențin, în peste 99% din cazuri, statutul de ARN VHC nedetectabil pe termen lung.

Indicații și contraindicații

Toți pacienții cu hepatită cronică C, confirmați cu viremie detectabilă (ARN VHC pozitiv), au indicație de terapie antivirală, indiferent de gradul fibrozei sau de nivelul transaminazelor.

În era antiviralelor cu acțiune directă (AAD), *contraindicațiile* absolute sunt rare. Cu toate acestea trebuie ținut cont de câteva lucruri, și anume:

- Medicamentele care interacționează puternic cu citocromul P450 (ex. fenobarbital, fenitoină) pot scădea concentrațiile AAD, fiind necesară întreruperea sau înlocuirea lor dacă nu se poate evita asocierea.

- Regimurile cu inhibitori de protează (ex. glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir) sunt contraindicate la pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C).

- Terapia nu este indicată în situațiile cu speranță de viață limitată (afecțiuni extrahepatice terminale), unde eradicarea virusului nu poate ameliora prognosticul.

Evaluarea pre-terapeutică implică mai multe lucruri

- *Stadializarea fibrozei* (elastografie, biomarkeri sau, în cazuri selecționate, biopsie hepatică) pentru a detecta fibroza avansată (F3) sau ciroza (F4).

- *Evaluarea comorbidităților și a medicației cronice* (riscul de interacțiuni medicamentoase trebuie evaluat riguros).

- *Analize de laborator* (hemogramă, teste de coagulare, funcția renală, funcția hepatică, status AgHBs și HIV) pentru a contura tabloul complet.

- *Teste moleculare* de confirmare a infecției – PCR-ARN-HCV. Genotiparea VHC poate fi omisă în regimurile pangenotipice, dar uneori se efectuează pentru a particulariza schema terapeutică (ex. genotip 3 cu fibroză avansată).

- *Test de sarcină* la femeile aflate în perioada fertilă.

Terapia antivirală modernă: regimuri de antivirale cu acțiune directă (AAD)

Începând cu 2014, utilizarea *regimurilor fără interferon* a revoluționat tratamentul hepatitei C. Aceste terapii includ combinații de substanțe care vizează proteinele virale non-structurale (NS3/4A, NS5A, NS5B), fiind numite antivirale cu acțiune directă (AAD). Principalele lor avantaje sunt ratele foarte mari de eradicare virală (SVR >95%), durata scurtă a terapiei (8–12 săptămâni în majoritatea cazurilor), profil de siguranță foarte bun (reacții adverse minime, lipsa administrării injectabile), contraindicații limitate, aderența crescută la tratament.

- *Regimurile pangenotipice* pot fi folosite fără a necesita genotiparea și sunt indicate inclusiv pacienților cu coinfecție HIV, pacienților care au eșuat terapii anterioare și celor cu diferite comorbidități. Ratele de succes ajung la 95–100% în studiile clinice și în practica reală. Combinațiile pangenotipice utilizate în prezent sunt:

- Glecaprevir + Pibrentasvir (G/P), Maviret®, administrat 8–12 săptămâni
- Sofosbuvir + Velpatasvir (SOF/VEL), Epclusa®, administrat 12 săptămâni
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir, (SOF/VEL/VOX), Vosevi®, rezervat pacienților cu eșec terapeutic anterior

- *Terapia genotip-specifică*. În anumite situații, se pot folosi și regimuri adaptate genotipului, cum ar fi Grazoprevir/Elbasvir, Zepatier® (pentru infecția cu genotip 1b). Genotiparea devine utilă mai ales atunci când se suspectează genotipul 3 cu fibroză avansată, situație ce poate necesita regimuri mai lungi sau asocierea ribavirinei.

- La pacienții cu *ciroză decompensată* (Child-Pugh B sau C), alegerea schemei trebuie făcută în centre specializate. De regulă, se folosește SOF/VEL asociat cu ribavirină timp de 12

săptămâni, cu monitorizare atentă a funcției hepatice și renale. Inhibitorii de protează sunt contraindicați în ciroza hepatică decompensată, Child-Pugh B sau C.

Terapia clasică (bazată pe interferon și ribavirină)

În trecut, tratamentul standard pentru hepatita cronică C consta în PegInterferon (administrare săptămânală subcutanată) asociat cu ribavirină (administrare orală). Astăzi, terapia cu interferon a fost înlocuită de regimurile AAD, datorită eficacității și toleranței net superioare ale acestora din urmă.

Monitorizarea și urmărirea post-tratament

Evaluarea răspunsului viral se face la 12 săptămâni după terminarea terapiei (SVR12) prin determinarea ARN VHC, și este standardul pentru confirmarea eradicării VHC. Regimurile actuale au puține *reații adverse* (cefalee, fatigabilitate, tulburări gastrointestinale). În cazul asocierii ribavirinei, se monitorizează hemoglobina pentru a preveni anemia hemolitică.

Pacienții cu *fibroză avansată (F3)* și *ciroză (F4)* necesită urmărire ecografică la 6 luni, cu efectuare AFP, pentru a detecta precoce apariția HCC, chiar dacă infecția VHC a fost eradicată. La cei cu *fibroză ușoară (F0–F2)* și SVR, recomandarea este o reevaluare periodică în special dacă persistă factori de risc (alcool, obezitate, coinfecții). În caz de eșec terapeutic (fără SVR) se ia în considerare un regim de „salvare” (de obicei altă combinație de AAD).

Tratamentul hepatitei cronice C a cunoscut o transformare majoră odată cu introducerea antiviralelor cu acțiune directă, care asigură rate de vindecare de peste 95% și au un profil de siguranță foarte bun. Toți pacienții cu viremie detectabilă, indiferent de stadiul bolii, pot beneficia de aceste regimuri, cu rezultate remarcabile în ceea ce privește prevenirea progresiei către ciroză, reducerea mortalității și îmbunătățirea calității vieții.

De reținut

- Infecția cronică cu virusul hepatitei C este una dintre cele mai importante cauze de hepatopatie cronică.
- Calea de transmitere a virusului hepatitei C este în principal, parenterală, prin sânge și produse de sânge și prin consum de drog intravenos.
- Ținând cont că virusul a fost descoperit numai la începutul anilor 90, orice transfuzie sangvină înainte de această dată trebuie considerată ca potențial infectantă.
- Evoluția hepatitei cronice cu virus C este îndelungată și în general asimptomatică, însă o proporție mare din pacienți au riscul de a dezvolta ciroză hepatică și complicațiile acesteia.
- Evaluarea inițială a pacienților cu hepatită cronică VHC implică confirmarea infecției prin determinarea anticorpilor anti HVC și a viremiei, precum și evaluarea severității fibrozei, fie prin PBH, fie prin teste non-invasive.
- Tratamentele moderne cu agenți antivirali direcți au revoluționat evoluția naturală a acestei afecțiuni. Sunt administrați per os, sunt extrem de eficace (rate de răspuns viral susținut de peste 95%), sigure, cu durată de administrare 8-12 săptămâni. Este de preferat administrarea unui regim pangenotipic.

- Răspunsul la terapie se apreciază prin determinarea viremiei la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului. Un nivel al viremiei nedetectabil în acest moment este echivalent cu eradicarea infecției.

- Trebuie ținut cont că pacienții cu fibroză severă, ciroză la care s-a reușit eradicarea infecției cu virus C rămân totuși expuși riscului de hepatocarcinom și trebuie supuși programului de screening, prin ecografie și determinarea alfafetoproteinei la fiecare 6 luni.

19. HEPATITA AUTOIMUNĂ

Definiție

Hepatita autoimună (HAI) este o hepatopatie cronică imun-mediată, progresivă, care afectează predominant sexul feminin și se caracterizează prin valori crescute ale transaminazelor serice, autoanticorpi specifici, hipergamaglobulinemie și hepatită de interfață la examenul histopatologic.

În general, suspectăm diagnosticul de HAI în fața unei paciente cu suferință hepatică cronică, de obicei cu hipergamaglobulinemie marcată, cu febră, artralгии și la care markerii virusali sunt negativi.

Epidemiologie

HAI este o boală relativ rară și heterogenă, cu variații ale incidenței, prevalenței la nivel mondial care se corelează cu factori de mediu, genetici și infecțioși. Populația caucaziană din Europa Occidentală, America de Nord și Australia prezintă o prevalență mai mare a bolii. Boala afectează predominant sexul feminin (raport femei:bărbați 4:1) de vârstă tânără (<40 ani). HAI reprezintă 12-20% din hepatitele cronice.

Etiopatogenie

HAI este o afecțiune idiopatică cu patogeneză complexă și multifactorială. Pe fondul unei susceptibilități genetice și a unor anomalii imunologice, boala este declanșată sub acțiunea unor agenți inițiatori (trigger) care pot fi virusuri, medicamente etc.

Datorită unei predispoziții genetice sau unui factor exogen, se produce o pierdere a toleranței imune față de țesutul hepatic, acesta devenind din self, nonself. Dintre factorii exogeni, virusul hepatitei C este adesea declanșatorul unei hepatite autoimune, mai rar hepatita B. Ținta răspunsului imun este o proteină membranară specific hepatocitară (LSP – liver specific protein), care, printr-un mecanism oarecare (viral, toxic medicamentos), suferă o denaturare, devine non-self, generează anticorpi. Astfel se declanșează o citotoxicitate dependentă de anticorpi (răspuns imunologic aberant față de celulele proprii). Expuneri repetate la agenții trigger pot declanșa răspunsul imun împotriva ficatului, dar și a altor organe, determinând apariția HAI și a altor boli autoimune.

Morfopatologie

Examenul histopatologic al parenchimului hepatic efectuat pe fragmentul de biopsie hepatică relevă hepatită de interfață, abundența plasmocitelor, modificări degenerative (hepatocite balonizate) și regenerative (rozete de hepatocite, hepatocite gigante multinucleate). Caracteristice pentru HAI sunt hepatita de interfață (Fig. 19.1) și rozetarea hepatocitelor. Formele severe de HAI se caracterizează prin necroză și inflamație extinsă, multi- sau panacinară (Fig 19.2). Biopsia hepatică este importantă și pentru stadializare, pentru stabilirea severității fibrozei.

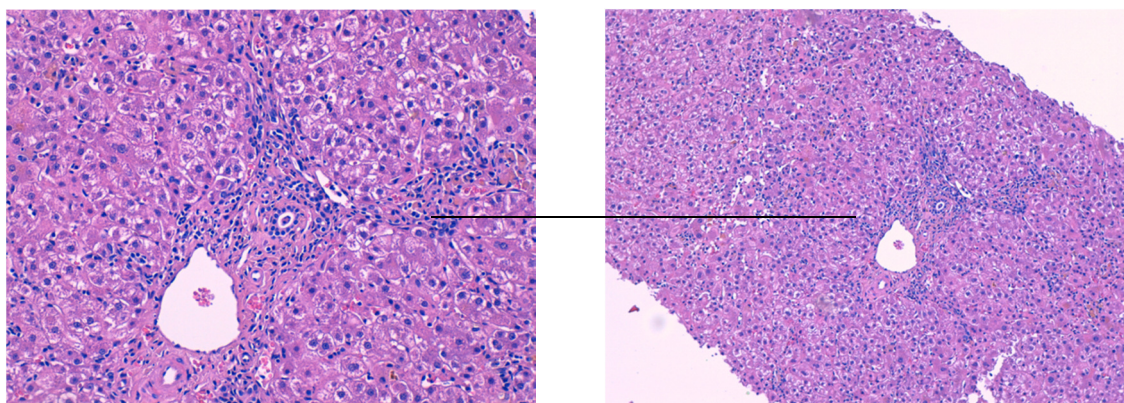


Figura 19.1. Hepatită de interfață (stânga detaliu) - lama limitantă de hepatocite nu mai este continuă prin liza hepatocitelor de la acest nivel, urmată de pătrunderea infiltratului inflamator în lobulul hepatic.

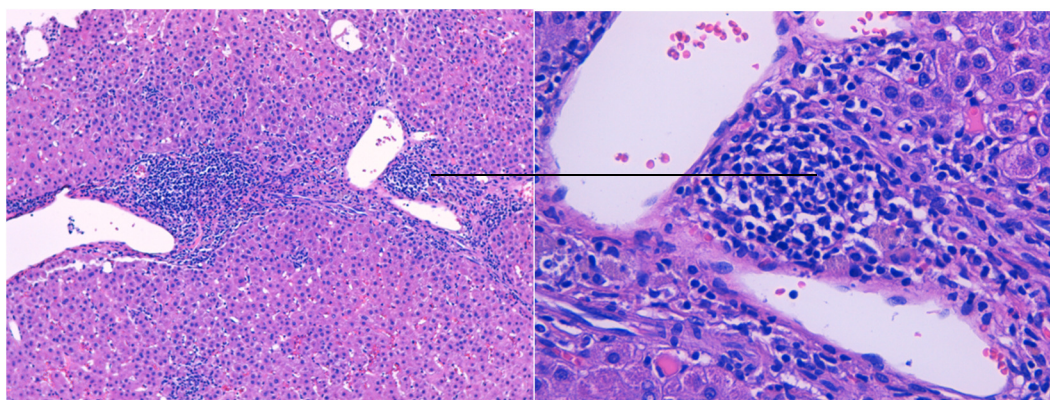


Fig. 19.2. Hepatita autoimună – necroză în punte și detaliu (dreapta) care evidențiază un bogat infiltrat inflamator cu limfocite și plasmocite.

Tablou clinic

Manifestările clinice variază de la forme asimptomatice, la semne și simptome de hepatită cronică, de hepatită acută sau chiar insuficiență hepatică fulminantă.

Debutul este de obicei la femei tinere sau eventual după 40 de ani, cu astenie, fatigabilitate, febră, artralгии. Manifestările imune sunt variate și pot include: tiroidita, amenoree, anemie hemolitică autoimună, glomerulonefrită cronică, poliartrita reumatoidă, purpura trombocitopenică etc.

Tablou biologic

Testele biochimice relevă creșterea transaminazelor (ALT, AST), de obicei la valori 3-50 x valorile normale cu ALT>AST. Restul probelor hepatice: IQ, bilirubina, albumina serică sunt variabil alterate. Hipergamaglobulinemia (cu predominanța fracțiunii IgG) este caracteristică pentru diagnostic (valori de 1,5-3x normalul). Creșterea fosfatazei alcaline și bilirubinei rareori depășește de 2-4 x valorile normale.

Testele serologice presupun determinarea autoanticorpilor specifici:

- ANA (anticorpi anti nucleari) în titru de peste 1:40
- anti SMA (anti-fibră musculară netedă)
- anti LKM 1 (anti-microzomali hepato-renali 1)
- anti SLA/LP (anticorpi anti-antigen solubil hepatic/ficat-pancreas).

Pe lângă autoanticorpii convenționali menționați mai sus se pot doza: anti-LC1 (anti-citosol hepatic tip 1); anti-LKM3; pANCA (anti-citoplasmă perinucleară neutrofilică).

Paraclinic

Ecografia abdominală, în funcție de stadiul bolii, poate fi normală sau poate evidenția semne de ciroză hepatică (heterogenitatea parenchimului hepatic, suprafață hepatică neregulată, hipertrofia lobului caudat, splenomegalie etc.).

Biopsia hepatică percutană, chirurgicală sau transjugulară este indispensabilă pentru confirmarea diagnosticului, excluderea altor afecțiuni hepatice și aprecierea severității bolii. Hepatita de interfață evidențiată la examenul histopatologic pe piesa de biopsie hepatică este tipică pentru HAI.

Metodele elastografice (Elastografia impulsională – FibroScan, dar și alte metode elastografice) pot fi folosite pentru stadializarea fibrozei. Atenție însă la valorile mari ale transaminazelor care pot determina o supraestimare a fibrozei.

Diagnosticul pozitiv se face pe baza criteriilor clinice, biochimice, serologice și histologice de HAI și de excludere a altor cauze de hepatită sau ciroză.

HAI trebuie luată în considerare în cazul pacienților cu semne clinice de hepatită acută sau cronică, în prezența unor manifestări sistemice de tip imun (alte boli autoimune), și a unui tablou biologic cu citoliză mult crescută, cu hipergamaglobulinemie, în absența markerilor de infecție cronică cu virusuri hepatitice, dar cu prezența autoanticorpilor (ANA, SMA, anti LKM 1).

HAI este subîmpărțită în mai multe tipuri, în funcție de autoanticorpii care apar:

- **HAI tip 1** - caracterizată prin prezența ANA și anti SMA. Reprezintă marea majoritate a HAI (aproximativ 90%). Apare de obicei la femei în jurul vârstei de 40 de ani. Se asociază adesea cu alte boli autoimune. Evoluează deseori spre ciroză dacă nu este tratată (în aproximativ 50% din cazuri).

- **HAI tip 2** - caracterizată prin prezența de anti-LKM 1 în ser. Apare la ambele sexe, de multe ori în copilărie. Hipergamaglobulinemia este deosebit de mare. Acest tip se asociază adesea cu infecția cu virus C, iar evoluția spre ciroză apare în până la 80% din cazuri.

- **HAI tip 3** - este foarte rară. Se caracterizează prin prezența de anti SLA/LP

Încadrarea diagnostică (atât în categoria de HAI, cât și a tipului) necesită o evaluare biologică fidelă, complexă, dar și costisitoare. Totodată, neefectuarea tuturor acestor markeri imuni poate duce la scăderea diagnosticului și la o evoluție în timp spre ciroză.

Ultimele ghiduri europene referitoare la subclasificarea HAI (2025) nu mai consideră necesară subclasificarea HAI, ținând cont de date epidemiologice recent publicate nu au demonstrat diferențe clinice și evolutive semnificative între cele trei subtipuri.”

Diagnosticul diferențial al HAI trebuie făcut cu următoarele patologii:

- *hepatitele cronice virale* (unde markerii virali sunt pozitivi). Atenție la coexistența HAI cu hepatita cronică HCV (la care sunt prezenți Anticorpii antiHCV, dar și viremia este detectabilă).

- *hepatitele medicamentoase* - unde anamneza poate să nu fie totdeauna relevantă. Cel mai frecvent incriminate sunt Isoniazida – la pacienții cu TBC; alfa-metildopa; oxifenisatina – prezentă în unele purgative, dar la ora actuală scoasă din uz.

- *boala Wilson* - deficitul de ceruloplasmină, descoperit adesea doar în faza de ciroză, unde apare în plus inelul cornean Kaiser-Fleischer și sunt prezente semnelor neurologice. Determinarea ceruloplasminei serice, a cupremiei și cupruriei vor pune diagnosticul.

- *deficitul de alfa-1 antitripsină* poate duce la o hepatopatie cronică. Diagnosticul se face prin dozarea alfa-1 antitripsinei, care va fi scăzută sau absentă.

- *hepatopatia cronică alcoolică* - este relativ frecventă, are un spectru histologic larg, ce merge de la hepatita acută alcoolică, la steatoză, steatofibroză și ciroză hepatică. Anamneza asupra consumului de alcool, valorile crescute ale gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP) sunt utile pentru diagnostic. Nu întotdeauna abuzul de alcool este recunoscut de pacient, ceea ce poate face diagnosticul etiologic dificil.

- *colangita biliară primitivă* (denumirea veche era ciroza biliară primitivă) (CBP) se caracterizează clinic prin prurit cronic, intens; biologic, există o coleastă marcată cu creșterea exprimată a gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP), fosfatazei alcaline (FA) și bilirubinei, caracteristică fiind prezența anticorpilor antimitocondriali (AMA). În stadiile inițiale ale bolii, diagnosticul poate fi dificil. Tot în prezența unei colestaze cronice, trebuie să deosebim HAI de:

- *colangita sclerozantă*, unde tabloul clinic include febră, tabloul biologic este caracterizat prin coleastă cronică severă, dar lipsesc AMA. Diagnosticul se pune pe aspectul caracteristic la colangio RMN - sărăcia marcată a arborelui biliar intrahepatic cu aspect moniliform - cu stenoze și dilatări de căi biliare intrahepatice.

Complicații

Complicațiile HAI sunt cele care pot să apară în evoluția hepatitelor acute sau cronice progresive. În forma acută există riscul insuficienței hepatice acute și a complicațiilor infecțioase. În formele cronice, progresia spre ciroză hepatică cu complicațiile aferente hipertensiunii portale (hemoragie digestivă superioară, ascită, encefalopatie hepatică), insuficiență hepatică, carcinom hepatocelular.

Evoluția și prognosticul depind de forma clinică și răspunsul la terapie.

HAI tip 1 este responsivă la corticoterapie și are prognostic bun pe termen lung. Tipul 2 prezintă răspuns variabil la corticoterapie și evoluție progresivă spre ciroză. Tipul 3 este similară tipului 1 dar un potențial de evoluție severă, cu prognostic variabil.

Cazurile de HAI netratate evoluează spre insuficiență hepatică acută/fulminantă sau ciroză hepatică.

Tratament

Obiective tratamentului sunt: inducerea remisiunii complete; menținerea remisiunii fără corticoterapie și cu doze minime de tratament imunosupresor; prevenirea progresiei la ciroză hepatică.

Tratamentul HAI se bazează pe medicația imunosupresoare și are două componente: tratamentul de atac și tratamentul de întreținere.

Tratamentul de atac se face cu corticoterapia la care se asociază cu Azatioprina (Imuran). Inițial se administrează Prednison 30-60 mg/zi (0.5-1mg/kg/zi) plus Azatioprină 2-3 mg/kg corp, până la obținerea remisiunii (normalizarea transaminazelor – în general 4 săptămâni). După obținerea remisiunii, doza de Prednison se scade progresiv, cu 5 mg/săptămână și apoi se întrerupe, menținându-se aceeași doză de Azatioprină. O alternativă la terapia cu Prednison o reprezintă Budesonidul, un corticoterapic fără acțiune generală, în doză de 9 mg/zi timp de 2 luni, după care se întrerupe. Budeonidul nu se administrează la pacienții cu HAI în stadiul de ciroză.

Tratamentul de întreținere se face prin continuare tratamentului cu Azatioprină pe timp lung (ani de zile sau chiar toată viața). Se poate lua în considerare întreruperea tratamentului după ani de tratament după obținerea remisiunii histologice. Monoterapia cu Prednison se preferă în cazul citopeniilor, în deficiența de tiopurinmetil – transferază, care trebuie testată înainte de administrarea Azatioprinei.

Recăderea după oprirea tratamentului face necesară reluarea terapiei. O mare parte din pacienții cu HAI trebuie tratați toată viața, doar o proporție mică rămânând în remisiune fără terapie. Pentru pacienții cu răspuns insuficient sau cu intoleranță la azathioprină se pot utiliza Mycophenolat mofetil și Tacrolimus, considerate medicamente de linia a 2-a.

Transplantul hepatic rămâne singura opțiune terapeutică în cazurile de HAI refractare la tratament, în insuficiența hepatică fulminantă și în ciroza hepatică HAI decompensată.

Reacții adverse la tratament

Efectele secundare ale Prednisonului sunt osteoporoza, necroza aseptică osoasă, diabetul zaharat tip 2, cataractă, hipertensiune arterială, infecții, psihoză, facies cushingoid, acnee, obezitate. Din acest motiv se evită pe cât posibil tratamentul de lungă durată.

Efectele secundare ale Azatioprinei sunt hepatita colestatică, boala venoocluzivă, pancreatita acută, sindrom emetizant sever, rash, supresie medulară cu citopenie, infecții oportuniste, care apar mai frecvent dacă este prezent deficitul de tiopurinmetil – transferază.

De reținut

- Hepatita autoimună este o hepatopatie cronică mai frecventă la femei, cu debutul în jurul vârstei de 40 de ani, mimând o hepatită acută, mai rar ca o hepatită fulminantă.

- Tabloul clinic este dominat de astenie, iar în tabloul biologic sunt caracteristice creșteri ale transaminazelor care mimează o hepatită acută (creșteri mari, de zeci sute de ori valoarea superioară a normalului), precum și creșteri importante ale gamaglobulinelor serice.

- Markerii serologici importanți sunt ANA (anticorpi anti nucleari) în titru de peste 1:40; anti SMA (anti-fibră musculară netedă); anti LKM 1 (anti-microzomali hepato-renali 1); anti SLA/LP

(anticorpi anti-antigen solubil hepatic/ficat-pancreas), în funcție de care se stabilește tipul de HAI.

- Examenul histopatologic este recomandat pentru diagnosticul pozitiv, elementele caracteristice fiind hepatita de interfață și rozetarea hepatocitelor.

- Tratamentul are două componente: tratamentul de atac (corticoterapie: Prednison 0.5-1mg/kg/zi, până la obținerea remisiunii - normalizarea transaminazelor – în general 4 săptămâni); după obținerea remisiunii, doza de Prednison se scade progresiv, cu 5 mg/săptămână și apoi se întrerupe) și tratamentul de întreținere (cu Azatioprină 2-3 mg/kg corp, care se începe deodată cu corticoterapia, și se menține timp îndelungat la aceeași doză, în general ani).

- Recăderea după oprirea tratamentului face necesară reluarea terapiei. O mare parte din pacienții cu HAI trebuie tratați toată viața, doar o proporție mică rămânând în remisiune fără terapie. Pentru pacienții cu răspuns insuficient sau cu intoleranță la azathioprină se pot utiliza Mycophenolat mofetil și Tacrolimus, considerate medicamente de linia a 2-a.

- Transplantul hepatic rămâne singura opțiune terapeutică în cazurile de HAI refractare la tratament, în insuficiența hepatică fulminantă și în ciroza hepatică HAI decompensată.

20. BOALA HEPATICĂ STEATOZICĂ ASOCIATĂ DISFUNCTIEI METABOLICE (MASLD)

Definiție și considerații generale

Boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD - Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) reprezintă o entitate clinică și patologică caracterizată prin acumularea excesivă de lipide în hepatocite, în absența unui consum semnificativ de etanol. Această denumire a fost adoptată în 2023 de către principalele societăți internaționale de hepatologie, pentru a reflecta mai fidel corelația dintre disfuncția metabolică și patologia hepatică, eliminând stigmatizarea asociată cu terminologia anterioară, NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease).

MASLD include un spectru larg de manifestări clinico-patologice, de la steatoza hepatică simplă, caracterizată prin acumularea lipidelor fără inflamație semnificativă, până la steatohepatita metabolică (MASH - Metabolic Associated Steatohepatitis), ce poate evolua spre fibroză hepatică, ciroză și, în stadii avansate, carcinom hepatocelular (HCC). Afecțiunea este strâns asociată cu sindromul metabolic, obezitatea centrală și diabetul zaharat de tip 2, iar prevalența sa este în creștere exponențială, în corelație cu modificările globale ale stilului de viață și ale regimului alimentar.

Importanța Redefinirii MASLD

Adoptarea termenului MASLD reprezintă o schimbare fundamentală în înțelegerea acestei afecțiuni, permițând o abordare diagnostică și terapeutică mai adecvată. Aceasta recunoaște explicit rolul rezistenței la insulină, inflamației sistemice cronice și dislipidemiei în patogeniza bolii. Redefinirea are implicații semnificative în practica clinică, facilitând identificarea pacienților cu risc crescut și promovând strategii terapeutice personalizate.

Factori Etiologici

Patogeneza MASLD este complexă și multifactorială, rezultând din interacțiunea dintre factori genetici, metabolici, inflamatori și de mediu. Afecțiunea poate fi considerată un marker hepatic al sindromului metabolic, fiind influențată de multiple perturbări fiziologice și biochimice.

a) *Obezitatea și disfuncția adipozitară.* Obezitatea constituie cel mai important factor predispozant al MASLD. Conform datelor OMS, prevalența obezității a crescut dramatic în ultimele decenii, afectând peste 800 de milioane de persoane. Obezitatea viscerală, definită prin acumularea excesivă de țesut adipos în jurul organelor interne, este deosebit de relevantă pentru progresia MASLD, deoarece favorizează lipoliza crescută, eliberarea de acizi grași liberi și producția de citokine proinflamatorii, cum ar fi TNF- α și IL-6, contribuind la lipotoxicitate hepatică.

În plus, dezechilibrul adipokinelor (scăderea adiponektinei și creșterea leptinei) contribuie la inflamația cronică de grad jos și la fibrogeniza hepatică. Aceste mecanisme

explică de ce pacienții obezi prezintă un risc crescut de progresie de la steatoză hepatică simplă la fibroză avansată și ciroză.

b) Diabetul zaharat de tip 2 și rezistența la insulină. Diabetul zaharat de tip 2 este un determinant major al severității MASLD, asociindu-se cu un risc semnificativ crescut de fibroză hepatică. Prevalența diabetului este în continuă ascensiune, estimându-se că va depăși 1,3 miliarde de cazuri până în 2050. Hiperglicemia cronică și hiperinsulinemia favorizează stresul oxidativ, inducția enzimelor pro-fibrotice și acumularea de intermediari lipidici toxici în hepatocite, contribuind la disfuncția mitocondrială și moartea celulară hepatocitară.

c) Dislipidemia și dereglările metabolice. Dislipidemia aterogenă, caracterizată prin hipertrigliceridemie, scăderea HDL-colesterolului și creșterea particulelor mici și dense de LDL, accelerează acumularea intrahepatică de lipide și promovează inflamația hepatică. Disfuncția receptorilor nucleari, cum ar fi PPAR- α și FXR, joacă un rol esențial în aceste perturbări lipidice, facilitând progresia către steatohepatită și fibroză.

d) Factori genetici și epigenetici. Studiile genetice au identificat variantele PNPLA3 I148M, TM6SF2 și MBOAT7 drept factori de susceptibilitate pentru MASLD. Aceste gene influențează homeostazia hepatică a lipidelor și procesele de fibrogeneză. Mai mult, factorii epigenetici, incluzând metilarea ADN-ului și modificările post-tranlaționale ale histonelor, contribuie la reglarea expresiei genelor implicate în dezvoltarea bolii.

Mecanisme patogenetice

Patogeneza MASLD este rezultatul unei interacțiuni complexe între factori metabolici, inflamatori, imunologici și genetici. Aceasta implică multiple căi fiziopatologice interconectate, care conduc la acumularea hepatică de lipide, inflamație cronică, fibrogeneză și, în cazurile avansate, insuficiență hepatică și carcinogeneză.

Acumularea excesivă de lipide în hepatocite reprezintă un element central al MASLD, afectând homeostazia lipidică hepatică prin mai multe mecanisme. Hiperinsulinemia și consumul excesiv de carbohidrați rafinați stimulează lipogeneza de novo, favorizând astfel sinteza hepatică a acizilor grași. În paralel, adipocitele disfuncționale eliberează cantități crescute de acizi grași liberi în circulație, care sunt preluați de hepatocite, contribuind astfel la suprasolicitarea metabolică a ficatului.

Rezistența la insulină joacă un rol-cheie în inițierea și progresia MASLD, perturbând echilibrul metabolic hepatic. Aceasta determină hiperinsulinemie compensatorie, ceea ce stimulează lipogeneza hepatică, dar inhibă oxidarea acizilor grași, agravând acumularea lipidică intrahepatică.

Hepatocitele expuse la o încărcătură excesivă de lipide dezvoltă un *stres oxidativ* accentuat, ceea ce duce la generarea de specii reactive de oxigen (ROS) în cantități mari. Acest proces determină peroxidarea lipidelor membranare, declanșând moarte celulară și activarea căilor inflamatorii.

Inflamația cronică joacă un rol determinant în transformarea MASLD în MASH. Celulele Kupffer, macrofagele rezidente ale ficatului, sunt activate de metaboliții toxici ai lipidelor și de speciile reactive de oxigen, ceea ce determină eliberarea de citokine proinflamatorii precum TNF- α , IL-1 β și IL-6, contribuind la menținerea unui mediu inflamator persistent, care determină activarea fibrogenzei și deteriorarea arhitecturii hepatice.

Microbiomul intestinal joacă un rol crucial în patogeneza MASLD, iar alterarea compoziției sale favorizează progresia bolii. Creșterea producției de lipopolizaharide bacteriene (LPS) determină un răspuns inflamator hepatic. Scăderea producției de metaboliți benefici ai microbiomului, cum ar fi acizii grași cu lanț scurt, contribuie la întreținerea inflamației sistemice, agravând deteriorarea hepatică.

În stadiile avansate ale MASLD, inflamația persistentă determină *activarea celulelor stelate hepatice*, care trec într-o stare miofibroblastică și încep să producă excesiv collagen și alte componente ale matricei extracelulare stimulând depunerea fibrotică progresivă, ceea ce remodelează arhitectura hepatică. Pe termen lung, aceste procese conduc la pierderea elasticității țesutului hepatic, contribuind la dezvoltarea hipertensiunii portale și la instalarea insuficienței hepatice.

Un subset de pacienți cu MASLD dezvoltă carcinom hepatocelular (HCC), chiar și în absența cirozei, ceea ce sugerează că *procesele oncogenice sunt activate precoce* în evoluția bolii. Instabilitatea genomică indusă de stresul oxidativ favorizează acumularea de mutații oncogenice.

Morfopatologie

Histopatologia MASLD oferă informații esențiale pentru stadializarea bolii, identificarea factorilor de progresie și diferențierea de alte afecțiuni hepatice. Evoluția histologică a MASLD variază de la steatoză hepatică simplă până la steatohepatită metabolică (MASH), fibroză avansată și ciroză.

Steatoza hepatică - reprezintă acumularea excesivă de trigliceride în hepatocite și constituie prima etapă a MASLD. Din punct de vedere histologic, aceasta este caracterizată prin prezența de vacuole lipidice în citoplasma hepatocitelor, predominant de tip macrovezicular, care determină deplasarea nucleului la periferia celulei. Steatoza poate afecta zone distincte ale lobulului hepatic, inițial predominant în zona centrolobulară (zona 3 a lui Rappaport), iar în stadiile avansate poate deveni difuză.

Steatohepatita metabolică (MASH)

În stadiile mai avansate, steatoza hepatică poate evolua spre steatohepatită metabolică, caracterizată printr-o combinație de steatoză, balonizare hepatocitară și inflamație lobulară (Fig. 20.1). Balonizarea hepatocitelor reprezintă un semn histologic distinctiv al afectării hepatocitare severe. Aceasta este frecvent însoțită de formarea de corpi Mallory-Denk. Inflamația lobulară este de intensitate variabilă și constă predominant în infiltrate de macrofage și limfocite.

Fibroza hepatică. Pe măsură ce procesul inflamator devine cronic, activarea celulelor stelate hepatice determină depunerea de colagen și alte componente ale matricei extracelulare, ceea ce duce la dezvoltarea fibrozei. Inițial, fibroza este perisinusoidală, localizată în jurul hepatocitelor și în spațiul Disse. Cu progresia bolii, fibroza avansează spre septuri fibrotice extinse care perturbă arhitectura hepatică, culminând cu formarea nodulilor de regenerare și dezvoltarea cirozei.

Ciroza hepatică. Ciroza reprezintă stadiul final al MASLD, caracterizată prin pierderea arhitecturii hepatice normale, prezența nodulilor de regenerare separați de septuri fibroase groase și instalarea disfuncției hepatice severe. Acest stadiu este asociat cu un risc crescut de complicații, inclusiv hipertensiune portală, insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular.

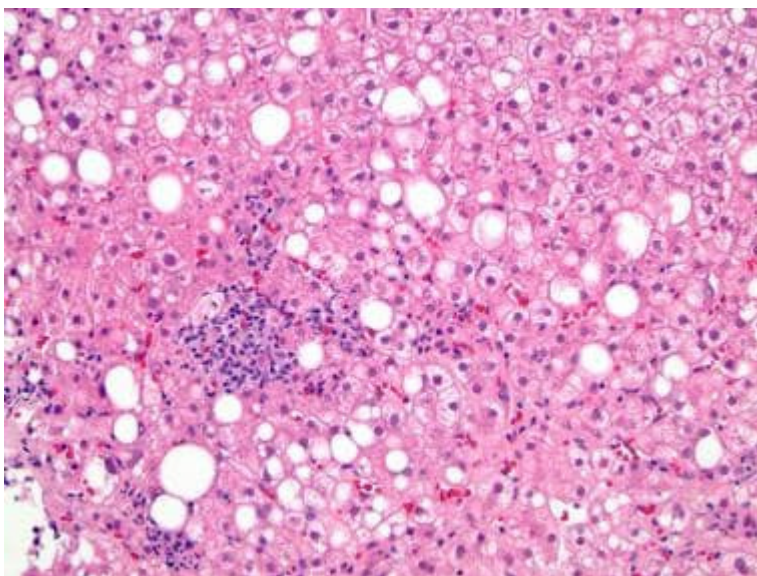


Fig. 20.1. Steatohepatită asociată disfuncției metabolice (MASH), colorată cu hematoxină și eozină (H&E). Se observă steatoza macroveziculară, caracterizată prin hepatocite încărcate cu vacuole lipidice mari, balonizarea hepatocitelor, un semn de disfuncție celulară avansată, și inflamația lobulară, cu infiltrat inflamator format predominant din limfocite și neutrofile.

Diagnostic

1. Criteriile de diagnostic pentru MASLD includ prezența steatozei hepatice evidențiate prin imagistică sau examen histologic, alături de cel puțin un criteriu metabolic:

- Indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 kg/m² sau circumferință abdominală crescută;
- Diabet zaharat tip 2;
- Dislipidemie (trigliceride ≥ 150 mg/dL și/sau HDL colesterol scăzut);
- Hipertensiune arterială;
- Rezistență la insulină.

În plus, se recomandă utilizarea algoritmilor clinici pentru stratificarea riscului de fibroză, cum ar fi FIB-4 și NAFLD Fibrosis Score (NFS), pentru a identifica pacienții care necesită investigații suplimentare.

- FIB-4 (Fibrosis-4 Index) este un scor calculat pe baza vârstei pacientului, AST, ALT și a numărului de trombocite, utilizat pentru a estima prezența fibrozei hepatice avansate. Un scor scăzut indică un risc mic de fibroză, în timp ce un scor ridicat sugerează prezența unei fibroze semnificative.
- NAFLD Fibrosis Score (NFS) include factori suplimentari, precum IMC, diabetul zaharat și nivelul de albumină, oferind o estimare mai detaliată a riscului de progresie a bolii hepatice.

2. Diagnosticul MASH

MASH reprezintă forma progresivă a MASLD și implică procese inflamatorii și lezionale hepatocitare. Diagnosticul se bazează pe:

- Confirmarea steatozei hepatice (prin tehnici imagistice sau biopsie);
- Evidențierea balonizării hepatocitelor și a inflamației lobulare (prin analiză histologică);
- Excluderea altor cauze de hepatită cronică.

Un indicator biochimic sugestiv este creșterea persistentă a transaminazelor (ALT, AST), deși această modificare nu este întotdeauna prezentă. De asemenea, pacienții cu MASH prezintă un risc semnificativ mai mare de progresie către fibroza hepatică avansată, ciroză și complicațiile asociate acesteia, inclusiv hipertensiunea portală și carcinomul hepatocelular.

Investigații paraclinice

a) Investigațiile imagistice sunt esențiale pentru diagnosticarea și stratificarea riscului pacienților cu MASLD/MASH. Cele mai utilizate tehnici includ:

- *Ecografia hepatică*: metodă accesibilă, utilă în detectarea steatozei moderate-severe. Aspectul ecografic al steatozei hepatice este de ficat hiperecogen (mai alb, mai strălucitor), cu atenuare acustică și diferență de ecogenitate față de corticala rinichiului drept (care apare mai negru, mai hipoecogen, față de ficatul steatozic) (Fig. 20.2).

- *Elastografia impulsională* (FibroScan + CAP): evaluarea rigidității hepatice și cuantificarea steatozei pentru stadializarea fibrozei și steatozei;

- *RMN-PDFF* (Proton Density Fat Fraction): metodă avansată pentru cuantificarea exactă a încărcării lipidice hepatice;

- *Tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică (RMN)*: utilizate pentru evaluarea avansată a pacienților cu suspiciune de hepatocarcinom survenit ca și complicație a fibrozei avansate/cirozei



Figura 20.2. Steatoza hepatică depistată prin ecografie abdominală. Ficat hiperecogen cu atenuare posterioară a ultrasunetelor (stanga) și index hepato-renal crescut (dreapta).

b) Teste de laborator. Testele biochimice oferă informații indirecte despre statusul hepatic, dar nu sunt întotdeauna suficient de sensibile sau specifice pentru diagnostic:

- Transaminaze hepatice (ALT, AST): pot fi normale sau ușor crescute;
- GGT și fosfataza alcalină: pot prezenta valori moderat crescute;
- Scoruri serologice pentru fibroză: FIB-4, NAFLD Fibrosis Score (NFS), Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test.

c) Biopsia hepatică rămâne *standardul de aur* pentru diagnosticul MASH și stadializarea fibrozei. Indicațiile pentru biopsia hepatică includ:

- Suspiciunea de MASH cu progresie rapidă;
- Discrepanțe între testele imagistice și biochimice;
- Evaluarea pacienților cu factori de risc pentru fibroza avansată.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial trebuie să ia în considerare alte cauze ale afectării hepatice, printre care: steatoza alcoolică (istoric de consum semnificativ de alcool), Hepatitele virale (HBV, HCV – prezența markerilor specifici), colangita biliară primitivă (colestază importantă, AMA pozitivă), hemocromatoza (ferritina, saturația transferinei crescute), boala Wilson (ceruloplasmină scăzută), deficitul de alfa1 antitripsină; toxicitatea medicamentoasă (amiodaronă, metotrexat, corticosteroizi), boala celiacă și alte afecțiuni autoimune hepatice.

Tratament și management

1. Modificarea stilului de viață

Managementul MASLD și MASH se bazează în primul rând pe intervenții privind stilul de viață, având ca obiectiv principal ameliorarea disfuncției metabolice și prevenirea progresiei fibrozei hepatice. Intervențiile esențiale includ:

- *Scăderea ponderală* - Studiile clinice au demonstrat că reducerea greutateii corporale cu minimum 7-10% este asociată cu o îmbunătățire semnificativă a steatozei, inflamației și fibrozei

hepatice. Pierderea în greutate trebuie realizată printr-o combinație de restricție calorică și activitate fizică susținută.

- *Intervenții nutriționale* - Adoptarea unei diete de tip mediteranean, caracterizată prin aport crescut de acizi grași mononesaturați și polinesaturați, fibre dietetice și proteine vegetale, contribuie la ameliorarea profilului metabolic și la reducerea stresului oxidativ hepatic. Evitarea carbohidraților rafinați și a grăsimilor trans este esențială.

- *Activitate fizică regulată* - Exercițiile aerobice și antrenamentele de rezistență sunt asociate cu o reducere a steatozei hepatice și cu îmbunătățirea sensibilității la insulină. Se recomandă cel puțin 150-300 de minute de activitate fizică moderată pe săptămână.

2. Tratatamentul farmacologic

În prezent, nu există un tratament farmacologic aprobat specific pentru MASLD/MASH, însă numeroase molecule sunt în diferite stadii de investigare clinică. Clasele de medicamente cu potențial terapeutic includ:

- *Agoniști ai receptorilor GLP-1 (ex. semaglutida, liraglutida)*: Aceste molecule au demonstrat efecte benefice asupra masei corporale și homeostaziei glucozei, fiind asociate cu reducerea steatozei și a inflamației hepatice.

- *Inhibitori ai cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT2-i)*: Aceste medicamente, utilizate în tratamentul diabetului zaharat tip 2, pot îmbunătăți metabolismul hepatic și reduce riscul cardiovascular.

- *Pioglitazonă*: Indicat în mod special la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și MASH, acest agent îmbunătățește sensibilitatea la insulină și reduce inflamația hepatică. Cu toate acestea, utilizarea sa trebuie atent monitorizată datorită riscului de creștere în greutate și edeme periferice.

- *Vitamina E*: Administrarea sa a fost asociată cu ameliorarea histologiei hepatice la pacienții non-diabetici cu MASH, datorită efectelor sale antioxidante. Se recomandă însă precauție în utilizarea sa pe termen lung, având în vedere riscurile cardiovasculare potențiale.

3. Managementul comorbidităților

Având în vedere corelația puternică dintre MASLD/MASH și sindromul metabolic, controlul comorbidităților este esențial pentru optimizarea prognosticului pacienților:

- *Diabet zaharat tip 2*: Managementul glicemic riguros, utilizând terapii farmacologice sigure pentru ficat (ex. agoniști GLP-1, inhibitori SGLT2), este crucial pentru prevenirea progresiei fibrozei hepatice.

- *Dislipidemie*: Statinele sunt considerate sigure și eficiente în tratamentul pacienților cu MASLD și MASH, având un efect benefic asupra profilului lipidic și a riscului cardiovascular. Este acceptat faptul că dacă eventuala citoliză determinată de administrarea de statine nu determină o creștere a valorilor transaminazelor de mai mult de 3 ori valoarea superioară a normalului, tratamentul poate fi continuat datorită efectului lor favorabil, atât pe protecția cardiovasculară, cât și pe cea hepatică prin diminuarea valorilor colesterolemiei.

- *Hipertensiune arterială*: Monitorizarea și tratamentul adecvat al hipertensiunii arteriale contribuie la prevenirea complicațiilor cardiovasculare și hepatice.

4. Indicații pentru transplant hepatic

În stadiile avansate de boală hepatică, în prezența cirozei decompensate sau a hepatocarcinomului secundar MASH, transplantul hepatic rămâne singura opțiune terapeutică cu potențial curativ. Criteriile de includere pe lista de transplant hepatic includ scor MELD (Model for End-Stage Liver Disease) crescut, semne de hipertensiune portală severă, decompensare hepatică cu ascită refractară, encefalopatie hepatică sau hemoragie variceală recurentă, Hepatocarcinom în limitele criteriilor Milano pentru transplant.

Monitorizarea atentă a acestor pacienți și referirea precoce către centrele de transplant sunt esențiale pentru maximizarea supraviețuirii și optimizarea rezultatelor post-transplant.

Prognostic și evoluție

Evoluția naturală a MASLD și MASH variază semnificativ în funcție de factori metabolici, genetici și comportamentali. În timp ce o proporție semnificativă a pacienților cu MASLD rămân în stadii incipiente, un subset important dezvoltă MASH, cu risc crescut de progresie spre fibroza avansată, ciroză și complicații hepatice severe.

Factori de prognostic

Prognosticul pacienților cu MASLD și MASH este influențat de următorii factori:

- Severitatea fibrozei hepatice - Este cel mai important determinant al mortalității hepatice. Pacienții cu fibroză avansată (F3-F4) prezintă un risc semnificativ mai mare de ciroză decompensată și hepatocarcinom.
- Prezența diabetului zaharat tip 2 - Crește riscul de progresie a bolii hepatice și de complicații cardiovasculare.
- Indicele de masă corporală (IMC) - Pacienții obezi au o progresie mai rapidă către stadii avansate de boală hepatică.
- Factori genetici - Variantele genetice precum PNPLA3, TM6SF2 și HSD17B13 influențează susceptibilitatea individuală la progresia fibrozei și riscul de carcinom hepatocelular.
- Stilul de viață și aderența la tratament - Adoptarea unui regim alimentar sănătos și menținerea unei greutate optime sunt factori esențiali în prevenirea progresiei bolii.

Evoluția bolii

MASLD poate rămâne stabilă timp îndelungat, însă aproximativ 20-30% dintre pacienți vor dezvolta MASH. Dintre aceștia, aproximativ 30-40% progresează către fibroză semnificativă, iar un subset de pacienți pot dezvolta

- *Ciroză hepatică* - Stadiul final al fibrozei hepatice, asociat cu decompensare (ascită, hemoragie variceală, encefalopatie hepatică) și insuficiență hepatică.

- *Carcinom hepatocelular (HCC)*: Riscul de HCC este semnificativ mai mare la pacienții cu MASH și fibroză avansată. Screeningul periodic este recomandat la pacienții cu ciroză compensată.
- *Complicații cardiovasculare*: Pacienții cu MASLD prezintă un risc crescut de evenimente cardiovasculare, care reprezintă principala cauză de mortalitate la această populație.

De reținut:

- MASLD este o entitate clinică și patologică caracterizată prin acumularea excesivă de lipide în hepatocite, în absența unui consum semnificativ de etanol.
- MASLD include un spectru larg de manifestări clinico-patologice, de la steatoza hepatică simplă (acumularea lipidelor fără inflamație semnificativă), până la MASH (cu inflamație asociată), ce poate evolua spre fibroză, ciroză, insuficiență hepatică, carcinom hepatocelular.
- Criteriile de diagnostic pentru MASLD includ prezența steatozei hepatice evidențiate prin imagistică sau examen histologic, alături de cel puțin un criteriu al sindromului metabolic: IMC ≥ 30 kg/m² sau circumferință abdominală crescută, diabet zaharat tip 2, dislipidemie, hipertensiune arterială, rezistență la insulină.
- Managementul MASLD și MASH se bazează pe controlul factorilor determinanți (obezitate, diabet, dislipidemie) prin modificări ale stilului de viață și medicație specifică.
- Scăderea ponderală (realizată prin dietă și mișcare) cu minimum 7-10% din greutatea inițială duce la ameliorarea steatozei și în final a fibrozei.

21. FICATUL ALCOOLIC

Definiție

Bolile hepatice asociate consumului de alcool (BHA) definesc spectrul afecțiunilor datorate consumului de alcool, care variază din punct de vedere clinic de la hepatomegalia asimptomatică la insuficiența hepatică severă, iar din punct de vedere histopatologic de la modificările specifice steatozei simple (SA), steatohepatitei corelate cu consumul de alcool (SHA), fibrozei progresive asociate alcoolului (FHA), cirozei hepatice alcoolice (CHA), hepatitei (acute) alcoolice (HA) și până la carcinomul hepatocelular.

Epidemiologie

Prevalența ficatului alcoolic variază foarte mult în funcție de țară, fiind influențată de tradițiile specifice, de viața religioasă și în ultimul timp, mai ales de raportul dintre prețul băuturilor alcoolice și venitul populației. Deși în țările cu nivel economic mai înalt consumul de alcool este mai mare, impactul asupra bolilor hepatice este mai pregnant în țări cu nivel socio-economic scăzut. În România, țara cu cea mai mare rată de deces prin boli hepatice din Europa, majoritatea deceselor sunt corelate cu BHA.

Conform OMS (Organizația Mondială a Sănătății) consumul excesiv de alcoolul produce peste 3 milioane de decese anual la nivel mondial, aproximativ 6% din totalul deceselor. Alcoolul este incriminat în peste 200 de afecțiuni, primele 3 cauze de mortalitate fiind bolile cardiovasculare, gastroenterologice (în principal cirozele hepatice) și cancerele (ficat, pancreas, esofag, sân etc.). În Europa, 41% din decesele prin afecțiuni hepatice sunt datorate BHA, iar România are cea mai mare rată de deces prin boli hepatice din Europa, majoritatea deceselor fiind corelate cu BHA.

Etiologie

Pragul de la care alcoolul devine dăunător și implicat în apariția bolilor hepatice nu este clar definit. Doza considerată a nu avea efecte dăunătoare este de 2 porții (doze standard a câte 10 g alcool pur) de alcool pe zi pentru femei și 3 porții pentru bărbați. Conform OMS, o doză standard de aproximativ 10 g alcool pur este conținută în 100 ml vin, 250 ml bere, 40 ml țarie (Fig.21.1). Unele studii definesc unitatea standard ca 20 gr alcool pur, alți autori consideră că o doză de 12 g/zi este deja critică pentru afectarea organismului.



Figura 21.1. Definiția unității de alcool standard

Cel mai folosit scor pentru evaluarea consumului de alcool este scorul AUDIT (Alcohol use disorder inventory test), ce poate fi utilizat și ca metodă de screening. Scorul AUDIT include 10 întrebări (3 întrebări în cazul scorului abreviat AUDIT-C) care evaluează amploarea consumului de alcool, dependența și problemele asociate consumului de alcool. Un scor AUDIT peste 8 sugerează un consum dăunător, iar un scor peste 20 puncte indică o tulburare legată de consumul de alcool moderată sau severă.

Fiziopatologie

Patogeneza BHA este complexă. Metabolizarea alcoolului în ficat se face pe trei căi, rezultatul fiind același, acetaldehida – metabolit cu hepatotoxicitate mare. Cele trei căi de metabolizare sunt:

1. Calea alcool-dehidrogenazei (ADH), calea majoră de metabolizare a alcoolului.
2. Stresul oxidativ și sistemul MEOS (sistemului oxidant microsomal) – citocromul P450 intervine în oxidarea alcoolului atunci când concentrația sanguină crește peste 50 mg/dl.
3. Calea catalazei, care are un rol secundar.

Acetaldehida este ulterior oxidată până la acetat, dar la alcoolici se reduce treptat capacitatea mitocondriilor de a oxida acetaldehida cu acumularea ei, ceea ce duce la promovarea peroxidării lipidice și la formarea unor complexe proteice.

Pe lângă efectele toxice ale acetaldehidei nu trebuie uitat nici rolul cirogen al alcoolului per se. S-a demonstrat că celulele Ito (pericite situate în spațiul perisinusoidal – spațiul Disse) implicate în fibrogeneză sunt activate după un consum cronic de alcool.

Alcoolul afectează ficatul prin două mecanisme: direct asupra hepatocitelor prin acumulare de grăsime intracelular și ulterior destrucție hepatocitară, și prin mecanism indirectă prin acțiunea asupra enterocitelor. Alcoolul duce la creșterea permeabilității intestinale, perturbarea microbiotei, disbioză, endotoxinemie, toate transmise pe calea venei porte către ficat, unde activarea unui răspuns inflamator local va duce la apoptoză și necroză hepatocitară.

Există o serie de **factori de risc pentru afectarea hepatică** în cazul consumului excesiv de alcool:

- *Durata și tipul consumului de alcool*: se consideră toxică doza de alcool de peste 3 unități standard pentru bărbați/zi și peste 2 unități standard pe zi pentru femei, peste 30 gr/zi și respectiv, peste 20 grame pe zi. Importantă este și durata consumului. Pentru a exista risc de BHA, durata consumului excesiv trebuie să fie mai mare de 5 ani. Consumul continuu este mai periculos decât consumul intermitent. De asemenea, injuria hepatică nu depinde de tipul băuturii, ci de conținutul său în alcool.

- *Sexul*: femeile sunt mult mai susceptibile decât bărbații, deoarece, la aceeași cantitate de alcool ingerată, la femei se ating concentrații sanguine mai mari, metabolizarea gastrică fiind mai redusă și citocromul P450 fiind mai puțin eficient la femei.

- *Factorul nutrițional*: obezitate sau din contra malnutriția cresc susceptibilitatea pentru BHA.

- *Factori de mediu*: fumatul, medicamentele hepatotoxice cresc susceptibilitatea pentru BHA.

- *Factori genetici*: cea mai implicată și studiată gena fiind PNPLA3.

- *Comorbidități hepatice*: coinfecție cu virusuri hepatitice (B sau C), prezența ficatului gras asociat disfuncției metabolice, hepatopatii autoimune sau colestatice.

Morfopatologie

Există trei forme de leziuni histologice hepatice la consumatorii de alcool care sunt și stadii histologice majore:

1. Ficatul gras alcoolic este o formă benignă, reversibilă, produsă de acumularea unor picături mari de lipide în hepatocite.

2. Hepatita alcoolică cuprinde degenerare vacuolizantă și necroză hepatocitară, infiltrate neutrofilice acute, uneori fibroză pericelulară, perisinusoidală și perivenulară, precum și corpii Mallory caracteristici (hialin alcoolic).

3. Ciroza alcoolică implică prezența fibrozei hepatice extensive, de la spațiile porte până la venele centrolobulare, precum și prezența nodulilor de regenerare.

Hepatocitele balonizate (afectate de degenerare vacuolizantă) includ steatoză macroveziculară (rareori microveziculară), au citoplasmă granulară cu microparticule dispersate care dau impresia de voal. Nucleul are dimensiuni mici și este hipercrom.

Hepatocitele care conțin corpi Mallory sunt înconjurate de obicei de polimorfonucleare și alte celule inflamatorii, ceea ce indică faptul că sunt fie țintă a procesului de destrucție celulară, fie posedă proprietăți chemotactice sau sunt implicate în secreția de citokine (TNF-alfa).

Forme severe de colestază pot apărea în SHA și CHA. Deși fibroza centrală este predominantă, fibroza portală nu este exclusă. Se poate observa și fibroza venelor hepatice (fleboscleroză) și fibroza perivenulară, care sunt cunoscute sub numele de necroză hialină sclerozantă. Fibroza se extinde septal în timpul evoluției, generând premisele cirozei, care este frecvent micronodulară, sau mai rar mixtă.

În hepatita acută alcoolică (HA), prezența balonizării, a corpiilor Mallory, a inflamației neutrofilice, a colestazei și fibrozei sunt factori de prognostic infaust. Reacția ductală și colestază indică infecția. Factori predictivi pozitivi pentru răspunsul la corticoizi în HA sunt neutrofia lobulară, steatoză redusă și reacție ductulară.

Fibroza avansată este un indicator independent al riscului de complicații pe termen lung în BHA.

Tablou clinic

În practica clinică diagnosticul urmărește două obiective: diagnosticul / screeningul consumului de alcool prin teste specifice sau chestionare (AUDIT) și diagnosticul și evaluarea severității afectării hepatice.

În fața unui pacient cu consum cronic și excesiv de alcool, cu sau fără manifestări clinice, suntem obligați să efectuăm screening-ul și diagnosticul unei eventuale BHA prin metode

clinice și paraclinice noninvazive și/sau invazive. Fiind o patologie des suprapusă altor boli hepatice, este întotdeauna necesară efectuarea diagnosticului diferențial cu hepatitele virale, autoimune, cu boli hepatice colestatice, cu hemocromatoza și steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice.

Clinic pot apărea următoarele *semne și simptome*:

- Cutanate: stelute vasculare, eritem palmar, contractura Dupuytren
- Musculo-scheletale: cașexie prin pierderea masei musculare (în formele avansate de boală)
- Abdominale: hepatomegalie, ascită, stelute vasculare, durere abdominală
- Sexuale: ginecomastie, atrofie testiculară, amenoree
- Neurologice: sindrom de sevraj (tremor, agitație, tahicardie, vărsături, halucinații), encefalopatie Wernicke.

O altă complicație a ficatului gras alcoolic este sindromul Zieve, care constă în icter și dureri abdominale însoțite de hiperlipemie, anemie hemolitică.

Tablou paraclinic

Biologic sunt prezenți **markerii consumului de alcool** direcți și indirecti. Markerii direcți, specifici sunt etil-glucunoridul urinar (EtG), alcooluria, alcoolemia. Markerii indirecti sunt cei mai folosiți în practica clinică, fiind reprezentați de AST, ALT, GGTP, FAL, CDT (transferina deficitară în carbohidrat), modificări hematologice (anemie macrocitară sau trombocitopenia din ciroză).

În BHA pot fi observate următoarele **modificări biologice**:

-GGT crescut de până la 3-5 ori valoarea normală, sau chiar mult mai mult în consumul recent masiv de alcool (unde valorile sunt de zeci, sute de ori mai mult decât limita superioară a normalului). Evoluția în dinamică a GGT este sugestivă pentru etiologia alcoolică a valorilor sale crescute: valori mari la internare care scad rapid, la jumătate din valoarea inițială după 2 săptămâni și la valori normale după 5 săptămâni de la oprirea consumului de alcool, în absența unei obstrucții biliare rezolvate, sunt diagnostice pentru abuzul de alcool.

- AST și ALT crescute de 2-6 ori, de obicei nu mai mult de 300-400 UI/L. Raportul AST/ALT, cunoscut ca raportul de Rittis, >1 este sugestiv pentru hepatita alcoolică.

- FAL poate fi crescută în cazurile avansate de BHA - ciroză hepatică cu colestază.

- CDT - are capacitatea de a identifica doar consumul mare de alcool (minim 50-80 g/zi măcar 1-2 săptămâni)

- Modificări hematologice: macrocitoză, anemie, trombocitopenie - în formele avansate, leucocitoză - în HA.

Teste non-invazive pentru diagnosticul BHA

Severitatea fibrozei poate fi evaluate prin metode biologice patentate (FibroTest, ELF – Enhanced Liver Fibrosis score, Fibrometer) și teste non-patente, ușor de implementat în practica zilnică (scorul APRI, scorul FIB-4). De asemenea, rigiditatea hepatică este considerată

a fi un marker fidel al severității fibrozei, mai ales pentru fibroza moderată, severă și ciroză (F2, F3, F4). Rigiditatea hepatică (RH) poate fi evaluată prin metode imagistice, cele mai folosite fiind metodele elastografice – cum ar fi elastografia impulsională (FibroScan) sau elastografia de tip point sau bidimensională. Se recomandă ca evaluarea RH la pacienții cu consum de alcool să fie făcută după o perioadă de abținere de cel puțin 2 săptămâni (consumul activ duce la inflamație hepatică, AST crescut și posibilitatea unor valori fals crescute). Stadiul fibrozei poate fi estimat și prin elastografie RMN, considerată a fi cea mai precisă metodă, dar se folosește rar datorită costurilor mari și disponibilității reduse.

Metoda “gold-standard” de diagnostic al severității BHA este **biopsia hepatică**, atât pentru diagnosticul unei boli hepatice cât și pentru determinarea cauzei acesteia, însă rămâne o metodă tot mai puțin folosită datorită tehnicilor non-invazive de diagnostic nou apărute. Aspectul histopatologic cel mai des întâlnit este cel al steatozei hepatice, unde se observă hepatocite care conțin vacuole mari, clare, ce împing nucleul celulei spre periferie. Acest aspect este caracteristic *steatozei macroveziculare*, adică acumulării de grăsimi (lipide) în celulele hepatice (Fig.21.2).

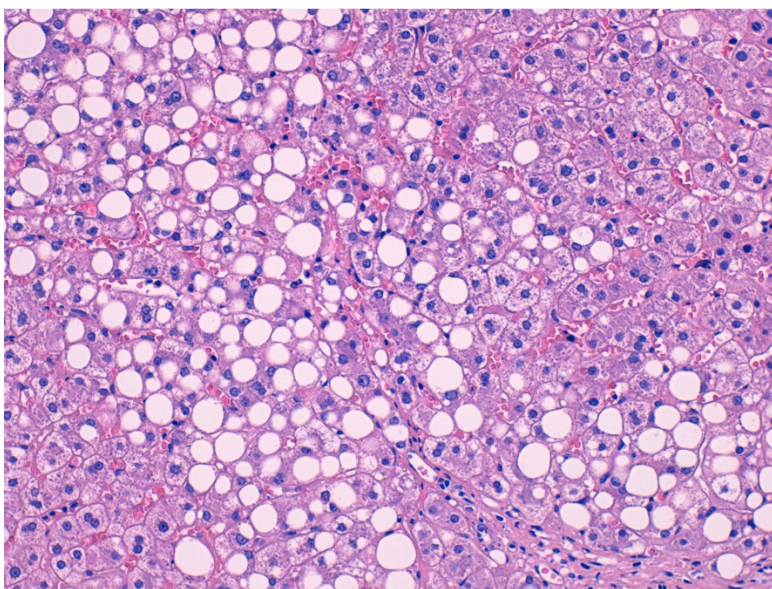


Figura 21.2. Imagine histopatologică, colorație cu hematoxină și eozină.

Se observă hepatocite care conțin vacuole mari, clare, ce împing nucleul celulei spre periferie. Structura generală a țesutului hepatic este relativ păstrată, fără semne evidente de necroză sau inflamație severă în acest câmp microscopic. Acest aspect este caracteristic steatozei macroveziculare. Sursă: Departamentul de Morfopatologie Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” Timișoara

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv în ficatul alcoolic pornește de la documentarea consumului de alcool prin anamneza individuală, anamneza familială, dar și prin completarea testelor referitoare la

consumul de alcool (scorul AUDIT sau AUDIT-C). Tabloul clinic include semne ale consumului de alcool, hepatomegalie, eventual splenomegalie și semne de boală hepatică avansată (ascită, circulație colaterală, etc). Din tabloul biologic fac parte creșteri ale transaminazelor, ale gama GT cu fosfataza alcalină normală sau aproape normală. Pentru evidențierea steatozei hepatice induse de alcool ecografia transabdominală este un pas esențial. Este de asemenea importantă evaluarea severității afectării hepatice prin biopsie hepatică sau prin teste non invazive.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu toate celelalte cauze de suferință hepatică cronică, incluzând aici infecțiile cronice cu virusurile hepatitice B, C și D, steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice, hemocromatoză, Boala Wilson, hepatopatiile colestatice, hepatita autoimuna.

Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul în BHA sunt favorabile dacă se oprește consumul de alcool înainte de instalarea leziunilor severe caracteristice cirozei hepatice. Gradul de fibroză hepatică este cel ce dă prognosticul, mai ales în hepatita (acută) alcoolică, dacă aceasta survine pe fondul unei ciroze, mai ales decompensate, mortalitatea depășește 50%.

Complicațiile sunt date de progresia bolii hepatice de la steatoză, la steato-hepatită cu evoluție spre fibroză și ciroză hepatică, și complicațiile acesteia, toate agravate de suprapunerea hepatitei (acute) alcoolice.

Tratament

Tratamentul presupune în primul rând obținerea și menținerea abstinentei, deoarece aceasta este asociată cu îmbunătățirea răspunsului clinic în oricare din stadiile bolii.

Primul pas pentru obținerea abstinentei sunt intervențiile psihosociale și comportamentale, ulterior suport nutrițional, agenții hepatoprotectori precum silimirina și tratamentul specific al complicațiilor - al cirozei hepatice decompensate sau a hepatitei alcoolice.

HEPATITA (ACUTĂ) ALCOOLICĂ

Definiție

Hepatita (acută) alcoolică (HA) este definită ca un sindrom clinic particular sever, cu mortalitate crescută, caracterizat prin debutul recent al icterului asociat sau nu cu alte semne de decompensare hepatică (ascită, encefalopatie etc.) la o persoană care consumă cantități mari de alcool.

Morfopatologie

Substratul histopatologic este reprezentat de leziuni de steatohepatită caracterizată prin steatoză, balonizare hepatocitară, infiltrat inflamator cu polimorfonucleare, cu sau fără fibroză.

Diagnostic

Diagnosticul este în principal *clinic*, bazându-se pe apariția recentă a icterului, asociat frecvent cu febră (chiar și în lipsa unei infecții), stare generală influențată, anorexie, scădere ponderală și malnutriție la un pacient consumator de alcool în cantități toxice >60 gr pe zi la bărbați și >40 gr/zi la femei. Debutul icterului și consumul excesiv de alcool trebuie să fie mai recente de 8 săptămâni față de momentul prezentării.

Tabloului clinic i se adaugă următoarele *modificări biologice*: bilirubină totală peste 3 mg/dl, transaminaze crescute (în general mai mici decât 300 UI/L) cu raportul de Rittis AST/ALT > 1,5-2. În formele severe apare hipoalbuminemia, prelungirea timpului de protrombină, trombocitopenie.

Trebuie excluse prin metode imagistice și biologice alte cauze de injurie hepatică, cum ar fi obstrucția biliară, colangita biliară primară, hepatite acute virale sau medicamentoase, hepatita autoimuna, hepatita ischemică.

Puncția biopsie hepatică, deși valoroasă, nu este recomandată de rutină pentru diagnostic și evaluarea prognosticului, ci doar în studii clinice sau când diagnosticul este incert. Atunci când este indicată, se preferă biopsia transjugulară datorită riscului mai mic de sângerare.

Prognostic

Prognosticul HA este rezervat și este dat de scorurile specifice, prezentate în Tabelul 21.I. Un scor Maddrey (MDF) ≥ 32 , adică o formă severă, este asociat cu o mortalitate de peste 50% la 30 zile. Prognosticul este dat și de lipsa răspunsului la tratamentul corticoterapic apreciat prin scorul Lille. Un scor Lille ≥ 0.45 este predictiv pentru o mortalitate de peste 70% la 6 luni. Prognosticul este influențat de posibile complicații ale bolii cum sunt infecțiile, sindromul hepato-renal, insuficiență multiplă de organ, precum și de complicațiile date de tratament. Infecțiile sunt foarte frecvente în HA, acestea fiind prezente în momentul diagnosticului la până la 25 % din pacienți, apărând la aproximativ 50% din cazuri în cursul terapiei cu corticosteroizi.

Tabelul 21.I. Scoruri prognostice în hepatita (acută) alcoolică

Scor	Parametri						HA severă
	Bil	PT/INR	creatinină	Vârstă	Alb	Leu	
MDF	+	+					≥32
MELD	+	+	+				>21
ABIC	+	+	+	+			>9
GAHS	+	+	+	+		+	>9
Modelul LILLE	+	+	+	+	+		≥ 0.45 non responder la tratament

MDF-Maddrey Discriminant Function; MELD- model for end stage liver disease; ABIC- age, bilirubin, INR, creatinin; GAHS- Glasgow Alcoholic Hepatitis Score; PT/INR – timp protrombină/ international normalized ratio; HA- hepatită alcoolică, Bil- bilirubină; ALB- albumină; Leu- leucocite

Tratament

1. **Măsuri generale** - abstinerea definitivă la alcool este absolut obligatorie pentru toate tipurile de BHA.

2. **Suport nutrițional.** Malnutriția protein calorică este prezentă la aproape toți pacienții și este asociată cu un prognostic rezervat, astfel că nutriția adecvată face parte integrantă din tratamentul HA. Se recomandă un aport caloric 35-40 Kcal/kgcorp/zi, aportul proteic recomandat fiind de 1,2-1,5 g /kgcorp/zi. În caz de intoleranță digestivă se poate tenta alimentația parenterală, dar nu există date să confirme vreun beneficiu față de aportul per os, fiind și corelată cu rată mai mare a infecțiilor.

3. **Corticosteroizii** reprezintă tratamentul de elecție al formelor severe. Sunt indicați în tratamentul HA severe cu scor MDF > 32 sau/și GAHS > 9. Se utilizează prednison, prednisolon 40 mg/zi sau metilprednisolon 32 mg/zi. Se evaluează răspunsul la corticoizi la 7 zile prin scorul Lille și, dacă răspunsul este favorabil (scor Lille < 0.45) se continuă până la 28 zile, după care tratamentul se oprește brusc sau treptat în 3 săptămâni. Dacă scorul Lille este ≥ 0.45 se oprește corticoterapia. Efectul corticoizilor în HA este controversat, reduc mortalitatea pe termen scurt 28 zile, însă supraviețuirea pe termen lung nu este influențată.

Înainte de inițierea corticoterapiei, precum și pe toată durata tratamentului vor fi evaluate posibilele contraindicații sau complicații: infecții bacteriene necontrolate medicamentos, injurie renală acută, hemoragie digestivă superioară, disfuncție multiplă de organ, boli concomitente ce pot fi agravate – infecțiile cu HBV, HCV, HIV, TBC, etc.

4. **Alte terapii studiate:**

- asocierea cu pentoxifilină ce nu s-a dovedit benefică
- N-acetilcisteina, prin efectele sale antioxidante, pleiotropice și efectele adverse minore, se poate administra în HA.
- Factorul de stimulare granulocitară (GCSF)

5. **Transplantul hepatic** - este singura șansă pentru pacienții non responsivi la corticoterapie. În mod tradițional este nevoie de o perioadă de abținere de 6 luni pentru ca

un pacient să fie considerat eligibil pentru transplant hepatic, însă pacienții non-responsivi la tratamentul cu corticoterapie au un prognostic prost și o mortalitate de peste 70% la 6 luni. S-a demonstrat că pacienții aflați la primul episod de HA non-responsivi la corticoterapie, au o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii dacă sunt transplantați rapid.

De reținut:

- Consumul abuziv de alcool este una din cauzele majore de mortalitate și morbiditate în lumea modernă.

- La nivel hepatic abuzul de alcool duce la apariția steatozei hepatice, steato-hepatitei și în final cu dezvoltarea fibrozei și cirozei hepatice și a complicațiilor acesteia.

- Doza de alcool considerată a nu avea efecte dăunătoare este de 2 porții (doze standard a câte 10 g alcool pur) de alcool pe zi pentru femei și 3 porții pentru bărbați. Conform OMS, o doză standard de 10 g alcool pur este conținută în 100 ml vin, 250 ml bere, 40 ml țarie

- Diagnosticul pozitiv în ficatul alcoolic pornește de la documentarea consumului de alcool, continuă cu tabloul clinic și tabloul biologic din care fac parte creșteri ale transaminazelor, ale gama GT cu fosfataza alcalină normală sau aproape normală.

- Pentru evidențierea steatozei hepatice induse de alcool ecografia transabdominală este un pas esențial.

- Este de asemenea importantă evaluarea severității afectării hepatice prin biopsie hepatică sau prin teste non invazive.

- Tratamentul bolii hepatice induse de alcool este în primul rând oprirea definitivă și completă a consumului de alcool.

- Hepatita alcoolică este un sindrom clinic sever, cu mortalitate crescută, caracterizat prin debut recent al icterului asociat sau nu cu alte semne de decompensare hepatică la o persoană care consumă cantități mari de alcool.

- Tratamentul hepatitei alcoolice impune oprirea consumului de alcool, iar în formele severe, cu un scor Maddrey de peste 32, corticoterapia este singura medicație care și-a dovedit eficacitatea.

- La pacienții non responsivi la corticoterapie, apreciată prin scorul Lille la 7 zile de la începutul tratamentului, mortalitatea este de 50 % la 30 de zile.

22. BOLILE HEPATICE COLESTATICE PRIN MECANISM AUTOIMUN

Bolile hepatice colestatice prin mecanism imunologic includ două entități: Colangita biliară primitivă și Colangita sclerozantă primitivă, care au ca și element comun prezența sindromului de coleastăzie (creșterea GGTP și a FAL) și mecanismul autoimun etiopatogenic, dar cu substrat morfopatologic și prognostic diferite.

A. COLANGITA BILIARĂ PRIMITIVĂ

Definiție

Colangita biliară primitivă (anterior denumită ciroză biliară primitivă – CBP) este o afecțiune cu etiologie necunoscută, care evoluează prin coleastăzie cronică, distrugerea progresivă a ductelor biliare intrahepatice și inflamație portală, conducând, în timp, la ciroză și insuficiență hepatică. Din punct de vedere morfopatologic, leziunea caracteristică este inflamația care afectează căile biliare intrahepatice - colangita distructivă nesupurativă. Walker a raportat pentru prima dată asocierea dintre CBP și anticorpii antimitocondriali (AAM), care ulterior au devenit markeri diagnostici importanți.

Datorită modificărilor caracteristice la nivel serologic și histopatologic, CBP este considerată un model de boală autoimună. Schimbarea denumirii – de la „ciroză biliară primitivă” la „colangită biliară primitivă” – subliniază faptul că prezența cirozei nu este obligatorie la momentul diagnosticului și contribuie la reducerea stigmatizării asociate acestei boli.

Epidemiologie

CBP este predominantă la femei (raport între 6:1 și 9:1), afectând în principal persoanele între 30 și 60 de ani, deși poate apărea la vârste cuprinse între 15 și 90 de ani. Un element distinctiv este componenta familială: rudele de grad I au un risc mult mai mare (până la 500 de ori) de a dezvolta boala comparativ cu populația generală. Incidența raportată în Europa variază între 1 și 2 cazuri la 100.000 de locuitori pe an, iar la nivel global se încadrează între 0,7 și 4,9 cazuri la 100.000. Recent, s-a observat o creștere a prevalenței la bărbați, deși boala rămâne predominantă la femei. Totuși, bărbații dezvoltă forme mai severe și răspund mai slab la tratamentul cu acidul ursodeoxicolic (AUDC).

Fiziopatologie

Cauzele CBP rămân necunoscute, totuși, cercetările sugerează că boala se dezvoltă printr-o interacțiune între factori genetici și de mediu. Agregarea familială indică o *componentă genetică semnificativă*. Studiile au identificat peste 20 de locusuri de risc implicate în reglarea sistemului imunitar, inclusiv în diferențierea celulelor T și în semnalizarea factorului de necroză

tumorală, iar anumite haplotipuri – precum HLA DRW8, HLA DR3 și HLA DR4 – sunt frecvent asociate cu CBP și alte boli autoimune.

Factorii declanșatori identificați includ *infecțiile* (precum Virusul Epstein-Barr, Citomegalovirus, infecții urinare cu Escherichia coli, paraziți și fungi), *influențele endocrine* (de exemplu, tratamentul hormonal anterior, care poate explica prevalența mai mare la femei), expunerea la anumiți factori de mediu (cum ar fi lacul de unghii, fumatul, deșeurile toxice și xenobioticele) și *elemente nutriționale* care pot influența apariția bolii.

CBP este o boală autoimună ce implică atât *imunitatea celulară* cât și pe cea *umorală* și se manifestă prin inflamația și distrugerea ductelor biliare intrahepatice (ductopenie). Mecanismele principale includ un răspuns autoimun cu anticorpi antimitocondriali și limfocite T (CD4⁺ și CD8⁺), amplificate de citochine (TNF, IL-12, interferoni), disfuncții ale apoptozei și mecanisme de imitare moleculară. CBP este adesea asociată cu alte boli autoimune, cum ar fi sindromul Sjogren, sclerodermia, tiroidita autoimună și sindromul Reynaud.

Morfopatologie

Macroscopic, în stadiile incipiente, ficatul crește lent în dimensiuni și are o nuanță galben-verzuie, cu o suprafață plană și netedă. Pe măsură ce boala progresează, apar modificări nodulare caracteristice cirozei.

Microscopic, leziunile caracteristice sunt **inflamația cronică distructivă** a ductelor biliare mici, determinând **ductopenie** și formarea unui **infiltrat celular granulomatos**, compus din limfocite, eozinofile, histiocite și plasmocite. Evoluția bolii parcurge stadiile histopatologice, de la o inflamație de fază ductală (Stadiul I) până la apariția unei ciroze macronodulare (Stadiul IV) (Tabel 22.I).

Tabelul 22.I. Stadiile histopatologice în CBP

Stadiu	Descriere
Stadiul I (Portal, Faza ductală)	Inflamație la nivelul ductelor mici (sub 80–100 microni), distrugerea epiteliului și ruptura membranei bazale, cu posibile granuloame.
Stadiul II (Periportal, Faza ductulară)	Continuarea distrugerii canaliculare, ductopenie severă (peste 50% din ducte interlobulare) și fibroza portală difuză cu colestază persistentă, granuloamele fiind prezente.
Stadiul III (Septal, Fibroză avansată)	Fibroză porto-portală extinsă, ductopenie severă, acumulări de cupru, colestază și necroză hepatocelulară progresivă.
Stadiul IV (Ciroză)	Apariția cirozei macronodulare, absența ductelor biliare – element diagnostic al CBP –, colestază severă și inflamație redusă.

Tablou clinic

CBP evoluează lent și insidios, iar în *stadiile incipiente pacienții* sunt de obicei *asimptomatici*. Literatura de specialitate indică că anticorpii antimitocondriali (AAM) sunt prezenți la aproximativ 90–95% dintre pacienți, ceea ce permite identificarea precoce a bolii prin programe de screening, chiar înainte ca valorile fosfatazei alcaline și bilirubinei să crească semnificativ.

Modelul clasic de pacient este o femeie de vârstă mijlocie (între 40 și 60 de ani) care se plânge de *astenie severă și de un prurit intens*, simptome ce pot apărea luni sau ani înainte de debutul icterului. La examinare, se pot observa hepatomegalie, splenomegalie, leziuni de grataj, pigmentare melanică, precum și modificări ale pielii de tipul xantelasmelor.

În *stadiile avansate*, se dezvoltă complicații grave precum hipertensiunea portală, ascita, hemoragii digestive și encefalopatie. *Alte manifestări* includ deficiențe ale vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), dureri osoase și tulburări de coagulare. De asemenea, CBP este frecvent asociată cu *alte afecțiuni autoimune* (precum poliartrita reumatoidă și tiroidita autoimună) și crește riscul de malignități, inclusiv hepatocarcinom și cancer de sân la femei.

Tablou biologic

Markerii enzimatici serici cei mai importanți sunt enzimele de colestază, **fosfataza alcalină și GGT**, care pot fi ușor crescute încă din fazele inițiale și se accentuează pe măsură ce boala progresează. De asemenea, se înregistrează creșteri ale *bilirubinei serice* (în special a celei *conjugate*) și ale *acizilor biliari*, în special ale *acidului colic*.

Valorile *lipidelor serice* (cum ar fi colesterolul, fosfolipidele, LDL și VLDL) cresc, iar HDL, inițial normal sau crescut, scade în stadiul de ciroză. *Transaminazele (TGO și TGP)* pot fi normale sau moderat crescute (până la 3× valorile normale), iar creșteri mai mari pot sugera un sindrom de suprapunere cu hepatita autoimună. Nivelul albuminei scade, iar timpul de protrombină se prelungește în stadiile avansate.

Alte analize. Hemograma poate rămâne normală până în fazele târzii ale bolii, iar viteza de sedimentare a hematiilor este crescută. Testele pentru boli asociate (anticorpi anti-gliadină, anti-endomisium) sunt utile pentru identificarea bolii celiace, iar nivelurile de cupru și ceruloplasmină sunt moderate, de obicei de două ori valoarea normală în caz de asociere cu boala Wilson – rară. Aproximativ 20% dintre pacienți prezintă hipotiroidism, iar modificările de TSH impun examinarea ecografică a tiroidei.

Imunoglobulinele și autoanticorpii sunt importante pentru diagnosticul pozitiv. *Hipergamaglobulinemia*, datorată creșterii IgM, este frecventă. **Anticorpii antimitocondriali (AAM)** sunt pozitivi la un titru de peste 1:40 și reprezintă cel mai caracteristic marker pentru CBP. Aproximativ 5% dintre pacienți pot fi AMA-negativi, cazuri în care se recomandă reexaminarea prin metode precum imunoblot sau ELISA, și se recomandă efectuarea biopsiei hepatice. De asemenea, pot fi prezenți markeri pentru alte boli autoimune precum factorul reumatoid (pozitiv în 70% din cazuri), anticorpii anti-mușchi neted (în 66% din cazuri), *anticorpi anti-nucleari* (pozitivi în 50% din cazuri, în special *fragmentele anti-gp210 și/sau anti-Sp100*) și anticorpi anti-tiroidieni (pozitivi în 41% din cazuri).

Paraclinic

Investigațiile imagistice ale ficatului și căilor biliare sunt esențiale în cazurile de coleastăză.

- *Ecografia* este tehnica imagistică de primă linie datorită accesibilității și caracterului non-invaziv, non-iradiant, având o foarte bună performanță pentru diferențierea dintre icterul obstructiv (în care sunt prezente dilatări de căi biliare intrahepatice - CBIH) și icterul parenchimos (fără dilatări de CBIH). Ecografia poate evidenția și modificări specifice cirozei hepatice (vezi capitolul de ciroze).

- Evaluarea rigidității hepatice prin diferite tehnici de *elastografie* (inclusiv FibroScan) este utilă pentru monitorizarea severității fibrozei, o rigiditate hepatică >9,6 kPa fiind asociată cu fibroză severă și cu un risc crescut de decompensare.

- Dacă rezultatele inițiale sau testul pentru AMA sunt neclare, se recomandă *colangioRMN* pentru a exclude alte afecțiuni (de exemplu, colangita sclerozantă primitivă sau colangiocarcinom).

- *Osteodensitometria* este esențială pentru evaluarea afectării osoase primare și pentru detectarea modificărilor secundare unui eventual tratament cu corticosteroizi (repetată la 1–2 ani).

- *Endoscopia digestivă superioară* este indicată pentru depistarea varicelor esofagiene și diagnosticarea unei eventuale boli celiace.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul CBP se bazează pe un set de criterii clinice, biochimice și, în anumite situații, histopatologice. Tabloul clinic tipic se întâlnește la femeile de vârstă mijlocie, care prezintă astenie, prurit intens, icter sau subicter, xantoame/xantelasme, hepatomegalie și/sau splenomegalie. Analizele de laborator susțin diagnosticul prin creșterea fosfatazei alcaline, GGTP și a bilirubinei, împreună cu prezența anticorpilor antimitocondriali de tip M2. Biopsia hepatică, deși nu este obligatorie, poate confirma diagnosticul prin evidențierea colangitei distructive nesupurative și a ductopeniei.

Diagnostic diferențial

Trebuie făcut cu alte cauze de coleastăză: intrahepatică sau biliară, cele mai frecvente fiind prezentate în Tabelul 22.II

Tabelul 22.II. Diagnostic diferențial în CBP

Tip Colestază	Diagnostic
Colestaza intrahepatică	Steatohepatita alcoolică și non-alcoolică
	Boli infiltrative (amiloidoza, sarcoidoza)
	Colestaza indusă medicamentos
	Boli genetice (colestaza intrahepatică recurentă benignă colestaza intrahepatică din sarcină)
	Infiltrarea hepatică din afecțiuni maligne (Limfom Hodgkin)
	Sepsis
	Nutriție parenterală totală
	Boli vasculare (sindromul Budd-Chiari, hepatopatia congestivă)
	Hepatite virale, forme colestatică
Colestaza biliară	Colangita sclerozantă primitivă
	Colangita IgG4-asociată
	Colangita sclerozantă secundară (litiata coledociană, ischemie, vasculite, boli infecțioase)
	Fibroza chistică
	Colangiopatii drog-induse ("injurii hepatice drog-induse")
	Malformații ductale: sindromul Caroli, fibroza congenitală hepatică

Complicații. Evoluție. Prognostic.

Evoluția CBP este relativ lentă, cu o rată de supraviețuire medie de 15–16 ani pentru pacienții asimptomatici și de 8–10 ani pentru cei simptomatici. După aproximativ 5–6 ani, majoritatea pacienților fără simptome inițiale devin și ei simptomatici, deși pot exista perioade de ameliorare.

Complicațiile pot fi determinate de sindromul colestatic (steatoree, dislipidemie, hipovitaminoză, osteoporoză, osteomalacie, litiază biliară), dar mai ales de evoluția spre ciroză și de complicațiile acesteia.

Prognosticul este nefavorabil, fiind influențat de afecțiunea de bază, bolile asociate și nivelul de bilirubină (sub 2 mg% – supraviețuire de 12–13 ani; între 2 și 6 mg% – 2–7 ani; peste 10 mg% – sub 2 ani). Evoluția a fost mult ameliorată de introducerea tratamentului cu acid ursodeoxicolic, majoritatea pacienților răspunzând la acest tip de terapie. Dacă tratamentul este introdus înainte de apariția icterului, și pacientul este responsiv, prognosticul este mult îmbunătățit.

Vârsta la diagnostic și alți parametri (albumină, ascită, edeme, timp de protrombină) sunt, de asemenea, importanți în modelele de prognostic pentru cazurile severe cu indicație de transplant.

Tratament

1. Nu există un **tratament etiologic** pentru CBP, deoarece cauza nu este cunoscută.

2. **Tratamentul fiziopatologic** include:

- *Acidul ursodeoxicolic (AUDC)*, inițial utilizat pentru tratamentul calculilor biliari, ulterior aprobat de FDA pentru CBP, acționează prin creșterea secreției hepatice, respectiv inhibarea absorbției sărurilor biliare hidrofobe și prin stabilizarea membranei hepatocelulare. Conform ghidurilor AASLD și EASL (societatea americană, respectiv europeană de studiu al ficatului) AUDC este terapia de primă linie și de lungă durată (toată viața) în CBP, în doze de 13–15 mg/kg corp/zi, administrat individual sau în combinație cu alte medicamente.

- *Acidul obeticolic* a demonstrat rezultate promițătoare în studii clinice. Conform recomandărilor EASL, acidul obeticolic este indicat **ca a doua linie** de tratament la pacienții care nu tolerează AUDC sau care au un răspuns inadecvat la acesta. Doza inițială recomandată este de 5 mg pe zi, cu posibilitatea de creștere graduală până la 10 mg pe zi.

- *Bezafibratul* poate ameliora parametrii biochimici, fie administrat ca monoterapie, fie în asociere cu AUDC. Studii recente au raportat îmbunătățirea enzimelor de colestază, însă beneficiile pe termen lung rămân neclare.

- *Corticosteroizii* pot ameliora temporar parametrii biochimici, însă utilizarea lor pe termen lung este descurajată din cauza efectelor adverse (precum osteoporoza), iar *azatioprina* și *methotrexatul* nu au demonstrat beneficii clinice semnificative. Din acest motiv, aceste medicamente nu sunt utilizate în tratamentul de rutină al colangitei biliare primitive.

3. Tratamentul simptomatic. Oboseala, un simptom multifactorial, nu este influențată de tratamentul cu AUDC. *Pruritul* poate fi ameliorat cu rifampicină, colestiramină și antagoniști de serotonină, iar *sindromul Sicca* se tratează prin umidificarea aerului, administrarea de lacrimi artificiale și antiinflamatoare oftalmice. *Osteoporoza* și *hiperlipidemia* necesită tratament individualizat.

Monitorizarea pacientului

Monitorizarea implică evaluarea activității bolii prin determinarea valorilor bilirubinei, GGT și fosfatazei alcaline la fiecare 3–6 luni, completată de teste hormonale tiroidiene anuale și osteodensitometrie la 2–4 ani. Răspunsul la tratament se evaluează, de regulă, după 12 luni, iar lipsa unui răspuns biochimic adecvat (întâlnită la 25–50% dintre pacienți) este asociată cu un risc de progresie spre ciroză de 5 ori mai mare și o mortalitate de 3 ori mai ridicată.

Pe parcursul evoluției, se urmărește apariția unor noi semne sau modificări ale analizelor care ar putea indica o boală autoimună asociată. În plus, la pacienții cu fibroză severă/ciroză se efectuează ecografia abdominală și determinarea AFP la 6 luni pentru screeningul hepatocarcinomului. Endoscopia digestivă superioară se repetă anual pentru depistarea varicelor esofagiene, conform recomandărilor consensului Baveno VII.

B. COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMITIVĂ (CSP)

Definiție

Colangita sclerozantă primitivă (CSP) este o boală hepatică cronică, de natură imună, caracterizată printr-un proces progresiv de colestază. Aceasta implică inflamație, fibroză și distrugerea ductelor biliare, atât intrahepatice, cât și extrahepatice, ceea ce duce la formarea unor stenoze segmentare. Fără un tratament adecvat, boala progresează către ciroză hepatică, hipertensiune portală, insuficiență hepatică și, în unele cazuri, colangiocarcinom.

Epidemiologie

CSP afectează aproximativ 1 din 10.000 de persoane, cu o incidență estimată de 1 la 100.000 pe an. În sudul Europei valorile sunt de aproximativ 10 ori mai reduse. În țările în curs de dezvoltare, prevalența este probabil subestimată, din cauza dificultăților de diagnostic care necesită imagistică de înaltă calitate (cum ar fi colangioRMN-ul). Boala debutează, de regulă, la 20–30 de ani, deși pot fi afectați și copii sau adolescenți, vârsta medie la diagnostic situându-se în jurul valorii de 40 de ani. Se remarcă o preponderență a bărbaților (aproximativ 70% din cazuri) și o frecvență crescută la nefumători.

Fiziopatologie

Cauzele exacte nu sunt complet cunoscute, însă se consideră că CSP se dezvoltă prin interacțiunea unor factori care acționează pe un *fond genetic predispozant*, evidențiat prin frecvența crescută a anumitor alele HLA (de exemplu, HLA A1, B8, DR3). Factorii implicați includ *infecțiile* (atât cele virale, cât și bacteriene), *leziunile ischemice* care reduc fluxul sanguin către ductele biliare, expunerea la *toxine și antigene de mediu*, precum și un *răspuns imun aberant*, prin care sistemul imunitar atacă ductele biliare.

Evoluția bolii are mai multe etape. Inițial, un răspuns imunitar anormal determină o inflamație cronică a ductelor biliare. Această inflamație persistentă conduce la activarea fibroblastelor, rezultând depunerea excesivă de collagen și formarea de țesut fibros periductal, fapt care scade elasticitatea și îngroașă pereții ductali. În timp, combinația dintre inflamația continuă și procesul fibrotic conduce la deteriorarea structurii ductelor biliare, generând stenoze multiple care obstruiează fluxul normal al bilei, fenomen ce determină colestaza și apariția complicațiilor ulterioare.

Un aspect important al CSP este *componenta autoimună*, evidențiată prin asocierea frecventă a CSP cu alte boli autoimune. Aproximativ 50–80% dintre pacienți dezvoltă boli inflamatorii intestinale, în special colită ulcerativă, iar în unele cazuri se pot asocia și afecțiuni precum sarcoidoza, lupusul eritematos sistemic, boala celiacă, diabetul zaharat tip 1 sau anemia hemolitică autoimună. De asemenea, în circa 17% dintre cazuri se identifică caracteristici de hepatită autoimună concomitent cu CSP.

Riscul de neoplazie este semnificativ crescut la pacienții cu CSP. Colangiocarcinomul, o complicație gravă cu prognostic rezervat, este frecvent întâlnit, iar asocierea cu bolile inflamatorii intestinale crește riscul de cancer colorectal.

Morfopatologie

Diagnosticul CSP se bazează inițial pe evaluarea imagistică non-invazivă, prin colangioRMN, care poate evidenția tipicul „arbore desfrunzit” al ductelor biliare, datorită reducerii ramificațiilor intrahepatice. În situațiile în care aceste modificări nu sunt evidente, sau când se suspectează afectarea ductelor mici sau prezența unui proces de hepatită autoimună (identificat prin creșteri ale transaminazelor, niveluri ridicate de IgG și prezența autoanticorpilor), se recurge la biopsia hepatică. Examenul histologic poate arăta leziuni specifice, cum ar fi fibroza periductală concentrată cu aspect „în foi de ceapă” (Figura 22.1). Evoluția histologică a CSP se clasifică în patru stadii (Tabel 22.III):

Tabelul 22.III. Clasificarea histologică a CSP

Stadiul	Caracteristici Histologice
I (Portal)	Hepatită limitată la spațiul port, leziuni degenerative ale epiteliului ductular, fibroză periductală “în foi de ceapă”
II (Periportal)	Fibroză și inflamație periportală, proliferare ductulară și/sau ductopenie
III (Septal)	Fibroză septală, necroză în punți
IV (Cirotic)	Ciroză biliară, noduli înconjurați de fibroză și disfuncție hepatică semnificativă

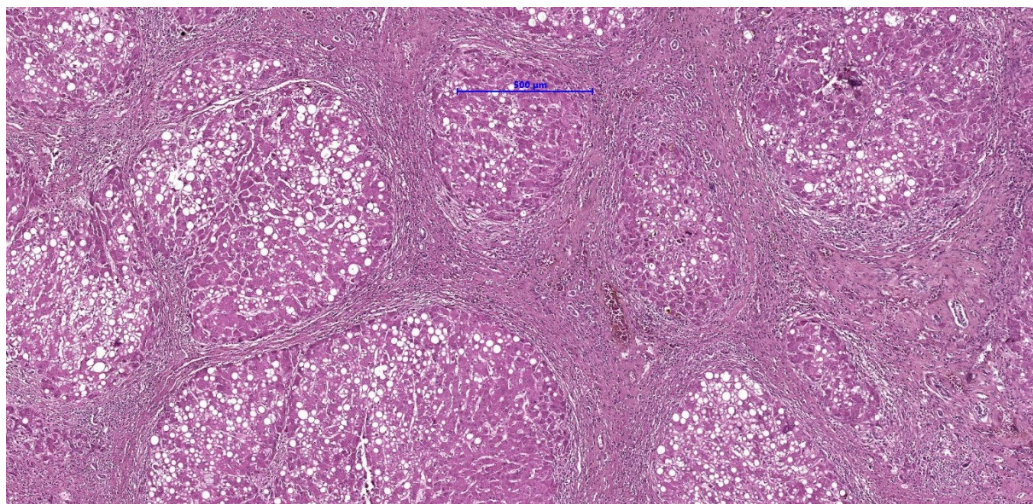


Figura 22.1. Imagine histologică: ciroza hepatică, noduli înconjurați de fibroză și disfuncție hepatică semnificativă.

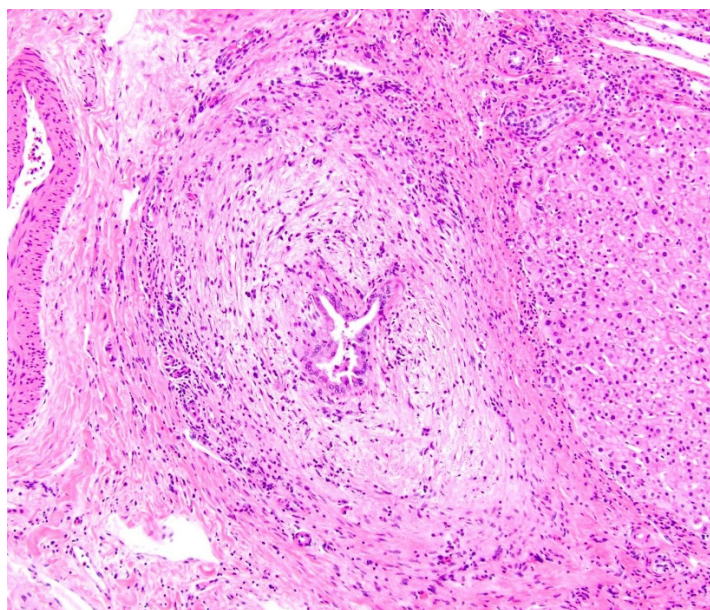


Figura 22.2. Imagine histologică: fibroză pericanaliculară cu inflamație cronică limfoplasmocitară, sugestivă pentru CSP.

Tabloul clinic

Din punct de vedere clinic, CSP poate prezenta un tablou variabil. Un procent semnificativ de pacienți (20–40%) poate fi *asimptomatic*, iar boala este descoperită întâmplător în urma testelor hepatice care arată un profil de colestază, chiar dacă ecografia hepatică este normală. În cazurile simptomatice se remarcă *oboseala, pruritul și durerea* localizată în hipocondrul drept, iar uneori se poate manifesta prin episoade de *hepatită acută* sau *colangită bacteriană*, cu icter și febră.

Evoluția bolii conduce la ciroză, hipertensiune portală și insuficiență hepatică, iar agravarea simptomelor (în special icterul, pruritul sau pierderea semnificativă în greutate) poate sugera dezvoltarea unui colangiocarcinom.

În cazul pacienților cu CSP asociată cu boală inflamatorie intestinală, modificările inflamatorii se remarcă de regulă la nivelul colonului drept și al ileonului terminal, fenomen denumit „backwash ileitis”, păstrând rectul relativ neafectat și conferind o evoluție clinică mai blândă.

Tabloul biologic

Profilul biochimic al pacienților cu CSP nu este specific, însă prezintă câteva modificări caracteristice. Se constată, în mod constant, un tablou de **colestază hepatică**, marcat prin valori crescute ale fosfatazei alcaline (FAL) și ale gama-glutamyltranspeptidazei (GGT), de obicei de 3–5 ori mai mari decât valorile normale. Hiperbilirubinemia se manifestă, în principal, pe baza fracției conjugate, deși nivelurile serice pot fluctua în funcție de stadiul bolii. În același timp, **citoliza hepatică**, evidențiată prin creșteri moderate ale AST și ALT, este prezentă, iar în contextul episoadelor de colangită se poate înregistra și o *leucocitoză* cu predominanță de neutrofile.

Sindromul inflamator asociat poate fi o expresie a colangitei acute sau a activității bolii la pacienții cu boli inflamatorii intestinale asociate. Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă hipergamaglobulinemie, iar evaluarea serologică relevă *creșteri ale IgM și IgG*.

De asemenea, **autoanticorpilor** pot fi un indicator important, însă nu specific. Astfel, *anticitoplasma neutrofilică perinucleară* (pANCA) este prezentă la circa 84% dintre pacienți, *anticardiolipina* (aCL) la aproximativ 66% și *anticorpilor antinucleari* (ANA) la 53% din cazuri. În contrast, anticorpilor antimitocondriali (AMA) sunt, în general, negativi, fapt ce contribuie la excluderea colangitei biliare primitive. Deși prezența acestor autoanticorpi este frecventă, diagnosticul de CSP nu se poate stabili exclusiv pe baza lor, iar aceștia nu sunt utili pentru stratificarea riscului la pacienții diagnosticați.

Pentru confirmarea diagnosticului de colangită sclerozantă primitivă este necesară efectuarea unor investigații suplimentare, menite să **excludă formele secundare ale bolii**. Se recomandă, de exemplu, determinarea nivelului seric de *IgG4*, deoarece un nivel crescut este caracteristic colangitei autoimune asociate cu *IgG4*, entitate considerată distinctă. În plus, în contextul apariției colangiocarcinomului, se poate constata o creștere a nivelului seric al *antigenului carbohidrat 19-9 (CA 19-9)*, oferind un indiciu suplimentar asupra transformării maligne.

Paraclinic

- *ColangioRMN (MRCP)* este metoda principală de diagnostic pentru CSP, având o sensibilitate și specificitate comparabile cu cele ale ERCP. MRCP evidențiază caracteristicile tipice ale bolii, cum ar fi aspectul de „arbore desfrunzit” al arborelui biliar datorită reducerii ramificațiilor canalelor biliare intrahepatice, precum succesiunea de stenoze și dilatații la nivelul CBIH.

- *Alte tehnici imagistice* ERCP și colangiografia transhepatică percutană (PTC) sunt utilizate în principal în scop terapeutic sau pentru excluderea unei stenoze maligne. Aceste proceduri pot fi completate, după caz, cu prelevări pentru citologie, biopsii intraductale și colangioscopie, pentru o evaluare mai detaliată a leziunilor suspecte.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv al CSP se bazează pe un ansamblu de date clinice, biochimice și imagistice, obținute printr-o colangiografie de înaltă calitate (preferabil colangioRMN) care evidențiază tipicul „arbore desfrunzit”, după excluderea cauzelor de colangită sclerozantă secundară.

Evaluarea intestinului prin ileo-coloscopie cu biopsii etajate este esențială, având în vedere frecvența ridicată a bolilor inflamatorii intestinale asociate cu CSP. Profilul tipic al pacientului este cel al unui bărbat tânăr, în jurul vârstei de 40 de ani, adesea diagnosticat cu boală inflamatorie intestinală și cu semne de coleastăză, fără obstrucție biliară evidentă.

Diagnostic diferențial

CSP trebuie diferențiată de alte afecțiuni colestatice parenchimatoase, în principal colangita biliară primitivă, colangita cu *IgG4*, hepatita autoimună, boli infiltrative (sarcoidoza,

colangita eozinofilică), colestaza de cauză infecțioasă, precum și de colestazele obstructive (litiata coledociană, tumorile papilare, tumori pancreatice, colangiocarcinom coledocian, etc). Aspectul imagistic este esențial pentru diagnosticul diferențial.

Evoluție, prognostic, complicații

CSP este o boală cronică caracterizată prin episoade recurente de *colangită acută* care duc la noi *stricturi biliare*, de data acesta la nivelul căilor biliare dominante și are un prognostic nefavorabil. Progresia bolii determină, de obicei, *ciroză biliară secundară*, hipertensiune portală și insuficiență hepatică, însoțite de complicații grave (hemoragie variceală, encefalopatie, sindrom hepatorenal) și de efecte ale colestazei cronice, precum steatoreea, deficiențele de vitamine liposolubile și osteoporoza. Evaluarea riscului de decompensare se face inițial și periodic prin teste biochimice, imagistică (colangioRMN) și elastografie. O complicație severă este *angiocolita*, care poate conduce la sepsis și deces,

Riscul de *colangiocarcinom* este de aproximativ 35% și are un prognostic grav, pe când hepatocarcinomul este rar și, de obicei, de tip fibrolamelar, având o evoluție mai favorabilă. Colangiocarcinomul este localizat de regulă la confluența ductelor hepatice drept și stâng (tumora Klatskin), dar poate afecta și căile biliare intrahepatice sau calea biliară principală.

CSP asociată cu colită ulcerativă crește riscul de *cancer colorectal*, risc ce persistă și după transplantul hepatic.

Factorii de prognostic pozitiv sunt vârsta tânără la diagnostic, sexul feminin, implicarea ductelor mici, asocierea cu boala Crohn și valori normale sau ușor crescute ale TGP. **Factorii de prognostic negativ** includ afectarea extinsă a căilor biliare, disfuncția hepatică, hipertensiunea portală, ciroza decompensată și icterul. Supraviețuirea medie este de aproximativ 12 ani, dar se reduce la circa 5 luni în prezența colangiocarcinomului. Transplantul hepatic rămâne singura opțiune care poate îmbunătăți semnificativ prognosticul în stadiile avansate de CSP.

Tratament

Abordarea terapeutică se împarte în tratament medical, endoscopic și chirurgical.

1. Tratament medical. Cercetările recente nu au demonstrat beneficii terapeutice semnificative prin administrarea de *acizi biliari* (acidul ursodeoxicolic – UDCA), *chelatori* (colestiramină), *steroizi* (prednisolon și budesonid) sau *agenți imunosupresori* (colchicină, penicilamină, azatioprină, ciclosporină, metotrexat, micofenolat, etc.). Toate aceste terapii pot fi utilizate pentru a controla simptomele, însă nu influențează evoluția și prognosticul bolii.

Tratamentul simptomatic al CSP vizează controlul simptomelor și al complicațiilor asociate. *Pruritul*, care afectează semnificativ calitatea vieții, se tratează fie farmacologic cu bezafibrat sau rifampicină, fie prin dilatații ale cailor biliare dominante în prezența stricturilor responsabile. În cazurile de *colangită bacteriană acută*, se impune administrarea de antibiotice și, dacă este prezentă o strictură subiacentă, se recurge la decompresia biliară prin plasarea

de stent sau prin dilatare. De asemenea, în cazul unui *deficit de vitamine liposolubile* (A, D, E și K), se recomandă suplimentarea corespunzătoare.

Opțiuni terapeutice viitoare includ *acizii biliari de nouă generație* (de exemplu acidul 24-nor-ursodeoxicolic), *agoniștii receptorului de acizi biliari farnesoid X* (acidul obeticolic, cilofexorul), sau terapia cu factori de creștere a fibroblastelor. Până în prezent, aceste terapii nu sunt recomandate în practica curentă.

2. Tratament endoscopic este recomandat pacienților cu stricturi relevante, care prezintă semne sau simptome de colestază obstructivă și/sau colangită bacteriană.

Dilatarea endoscopică sau percutană a stenozelor semnificative, fie cu sau fără plasare de stent, ameliorează colestaza și îmbunătățește parametrii de laborator, însă nu s-a dovedit până în prezent că modifică progresia bolii. În general, dilatarea cu balon este preferată plasării de stenturi, datorită unei incidențe mai reduse a complicațiilor. Deoarece se raportează o incidență mare a colangitei postintervenționale, se recomandă administrarea profilactică de antibiotice înaintea ERCP.

3. Tratament chirurgical. Procedurile chirurgicale în CSP includ *intervenții reconstructive biliare* pentru stricturile foarte strânse, inaccesibile prin metode endoscopice sau radiologice, colectomia pentru cei cu boli inflamatorii intestinale (BII). *Colectomia* este recomandată la pacienții care prezintă cancer de colon sau displazie de grad înalt sau în cazul în care activitatea inflamatorie colonică simptomatică persistă în pofida terapiei medicale optime.

La pacienții diagnosticați cu CSP, identificarea unor polipi la nivelul colecistului mai mari de 8 mm sau în creștere la evaluări repetate reprezintă un indiciu pentru efectuarea *colecistectomiei*, datorită riscului crescut de malignitate sau displazie.

Tratamentul chirurgical este indicat și în cazurile complicate cu *colangiocarcinom*. **Transplantul hepatic** reprezintă singura terapie care poate schimba cu adevărat prognosticul bolii hepatice. CSP este o indicație bine cunoscută pentru transplant, asociată cu rezultate excelente, deși momentul optim pentru transplant rămâne incert. Indicațiile pentru transplantul hepatic la pacienții cu CSP includ, conform ghidurilor în vigoare, complicațiile care apar în stadiul de ciroză decompensată (cum ar fi sângerarea variceală, ascita refractară, encefalopatie hepatică sau carcinomul hepatocelular), colangita recurentă, sarcopenia, pruritul rezistent la tratament și prezența unor stricturi care nu pot fi dilatate endoscopic. De asemenea, transplantul hepatic poate fi luat în considerare la pacienții cu CSP și displazie biliară de grad înalt confirmată prin citologie sau histologie ductală.

Deși riscul recurenței CSP pe grefă este de 15–20%, prognosticul post-transplant este încurajator, cu o supraviețuire la 5 ani de 75–100% și de aproximativ 70% la 10 ani. Este de reținut că riscul apariției BII persistă chiar și după transplant.

Monitorizarea

După stabilirea diagnosticului de CSP se impune o abordare individualizată, cu monitorizare pe termen lung pentru prevenirea și identificarea precoce a complicațiilor. Evaluările clinice și analizele de laborator (bilirubină, albumină, fosfatază alcalină, GGT, transaminaze, hemoleucogramă, teste de coagulare) se repetă la 6–12 luni, iar evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice (prin elastografie sau markeri serologici) la fiecare 2–3 ani.

Investigațiile imagistice (ecografie abdominală și/sau colangioRMN) se efectuează anual pentru a monitoriza structura căilor biliare și a depista complicațiile, esențiale în special la pacienții cu afectare a ductelor principale pentru depistarea precoce a colangiocarcinomului. La pacienții aflați în stadiul de ciroză, se efectuează screening-ul pentru carcinomul hepatocelular prin ecografie și determinarea AFP la fiecare 6 luni.

La momentul diagnosticului, toți pacienții sunt evaluați prin colonoscopie cu biopsii etajate pentru identificarea bolilor inflamatorii intestinale iar monitorizarea ulterioară a colonului se adaptează în funcție de prezența acestora.

Evaluarea densității osoase prin DEXA, realizată la diagnostic, ajută la identificarea osteopeniei sau osteoporozei.

De reținut

- CBP și CSP sunt boli hepatice cronice cu componentă autoimună, caracterizată din punct de vedere biologic prin coleastăză, cu evoluție progresivă spre ciroză și complicațiile ei.

- CBP apare mai frecvent la femei de vârstă mijlocie, are ca substrat morfologic colangita distructivă nesupurativă, iar anticorpii antimitocondriali sunt specifici, prezenți la peste 90% din cazuri.

- CSP este mai frecventă la bărbați tineri, substratul morfopatologic fiind fibroza periductulară, care duce la stenoze și dilatări supraetajate ale arborelui biliar, investigația de elecție pentru diagnostic fiind colangioRMN.

- Atât în CBP cât și în CSP, tratamentul de elecție este cu Acid ursodeoxicolic, în doză de 13-15 mg/kg/z, cu rezultate mult mai bune în CBP decât în CSP.

- Dacă CBP este diagnosticată la timp, și este responsivă la tratamentul cu Acid ursodeoxicolic, prognosticul este bun.

- CSP are prognostic mai prost, chiar sub tratament cu Acid ursodeoxicolic, stenozele biliare fiind progresive, cu evoluție rapidă spre ciroză și complicațiile ei, în plus, pacienții având risc de colangită bacteriană. Stenozele distale pot beneficia de tratament endoscopic, însă cel mai bun tratament în formele avansate este transplantul hepatic.

23. BOLILE HEPATICE METABOLICE EREDITARE

A. HEMOCROMATOZA EREDITARĂ

Definiție

Hemocromatoza ereditară este definită ca o mutație genetică a metabolismului fierului, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin creșterea absorbției intestinale a fierului și depunerea acestuia în diverse țesuturi. Este determinată de mutații ale genei HFE (human hemochromatosis protein), apărând în proporție de 80% la indivizii europeni. Rareori, hemocromatoza este cauzată de variante patogene recesive ale genelor care codifică fierul. Identificarea variantei genetice specifice cauzatoare de boală nu este necesară la pacienții cu debut al bolii în perioada adultă și nici suficientă pentru diagnosticul de hemocromatoză, care se bazează pe criterii fenotipice. Dacă nu este tratată, hemocromatoza poate duce la fibroză hepatică, ciroză și carcinom hepatocelular (HCC). Hemocromatoza mai este numită și „diabetul bronzat”, deoarece asociază hepatopatia cu diabetul zaharat și colorația specifică a pielii.

Epidemiologie

Hemocromatoza ereditară HFE este cea mai frecventă boala metabolică în populația generală (1/200 persoane), în special în țările nordice europene. În România, frecvența mutației C282Y HFE este de 1,75% și de 13,25% pentru H63D ai cărui rol în patogenizarea bolii este discutabilă.

Etiopatogenie

Hemocromatoza este cauzată de o deficiență a sintezei sau funcției hepcidinei din cauza variantelor patogene ale genelor care reglează producția sau funcția acesteia, ceea ce duce la absorbția intestinală crescută a fierului și la eliberarea acestuia din macrofage, rezultând o cantitate crescută de fier circulant, reflectat de saturația crescută a transferinei. Consecința este acumularea progresivă a fierului în organism, care se stochează în principal în ficat. Varianta homozigotă a p.Cys282Tyr din HFE este de departe cea mai comună variantă genetică care predispune la hemocromatoză la indivizii de origine europeană. La indivizii de origine non-europeană sau la indivizii de origine europeană care nu sunt homozigoți pentru varianta p.Cys282Tyr din HFE, hemocromatoza este cauzată de mutațiile altor gene care controlează metabolismul fierului (exemplu HAMP- hepcidin antimicrobial peptide, SLC40A1- hemocromatoza asociată feroportinei, mutații ale receptorului de transferină, etc).

Morfopatologia

Ciroza din hemocromatoză este de tip micronodular. La examenul histopatologic al piesei de biopsie hepatică sunt prezente leziuni comune altor hepatopatii: inflamație, necroză hepatocitară, fibroză în diverse stadii. Fierul depozitat se evidențiază pe biopsie prin colorația Pearls.

Tablou clinic

Tabloul clinic include triada clasică hepatomegalie, diabet zaharat, hiperpigmentație tegumentară.

- *Hepatomegalia* apare timpuriu, din faza asimptomatică. În stadiile avansate, odată cu instalarea cirozei, hepatomegalia devine fermă, apar splenomegalie, icter, ascită, circulație colaterală abdominală, etc.

- *Diabetul zaharat* apare la 50-60% din cazuri, fiind rezultatul toxicității fierului asupra celulelor beta-insulare. Două treimi din pacienți sunt insulinodependenți.

- *Hiperpigmentarea tegumentelor* apare în fazele înaintate ale bolii și interesează mai ales zonele expuse. Se datorează excesului de melanină și nu depozitării fierului în tegumente.

Alte manifestări clinice includ: *hipogonadism secundar* (caracterizat prin reducerea libidoului, amenoree precocă, infertilitate), *artropatia simetrică* (care poate afecta articulațiile metacarpo-falangiene, interfalangiene proximale, articulațiile coloanei vertebrale și genunchilor), *manifestări cardiace* (insuficiență cardiacă datorată cardiomiopatiei, tulburări de ritm și conducere).

Tablou paraclinic

Testele paraclinice trebuie să evalueze pe de o parte supraîncărcarea cu fier și pe de altă parte severitatea leziunilor hepatice

1. Teste biologice pentru evaluarea încărcării cu fier:

- *sideremia* evaluează fierul seric legat de transferină și este crescută în hemocromatoză. Deși este cel mai utilizat parametru biologic, valoarea sa în evaluarea cantității de fier din organism este limitată.

- *feritinemia* este cel mai fidel parametru biologic pentru evaluarea depozitelor de fier și se corelează cu încărcarea hepatică evaluată bioptic, fiind crescută în hemocromatoză, peste 200μg/L la femei și peste 300μg/L la bărbați.

- *capacitatea totală de legare a fierului (CTFL)* este folosită pentru determinarea indirectă a concentrației transferinei circulante, fiind scăzută în hemocromatoză

- *Indicele sau coeficientul de saturație al transferinei (IST)* este testul de primă intenție indicat la pacienții la care se suspectează o supraîncărcare cu fier a organismului. $IST = (sideremia/CTFL) \times 100$. Valori IST > 45% la femei și IST > 50% la bărbați sunt sugestive pentru hemocromatoză.

2. Teste de evaluare a depozitării tisulare a fierului

- *Puncția biopsie hepatică (PBH) cu colorație Pearls* (Fig.23.1)- confirmă încărcarea hepatică cu fier, precizează localizarea depunerilor (acumulare parenchimotoasă), permite evaluarea semicantitativă a fierului la nivel hepatic, evaluează gradul de fibroză și inflamație, dezavantajul fiind că este o metodă invazivă.

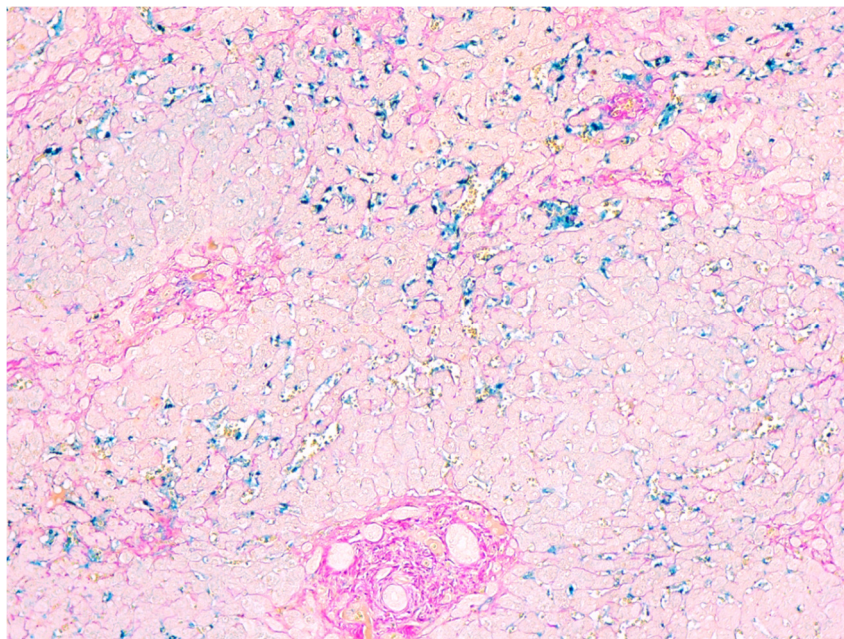


Figura 23.1. Colorația Pearls în hemocromatoză

- *Rezonanța magnetică nucleară (RMN)* - metodă non-invazivă ce permite cuantificarea conținutului hepatic cu fier și a stadiului fibrozei, dezavantajul major fiind costul ridicat.

- *Susceptometria hepatică biomagnetică* (Biomagnetic Liver Susceptometry - BLS)- cea mai specifică și sensibilă metodă de evaluare directă, neinvazivă a fierului hepatic. Măsoară variațiile câmpului magnetic produs la nivelul ficatului ca răspuns la aplicarea unui câmp magnetic extern.

3. Testarea genetică este evaluarea gold standard pentru diagnosticul hemocromatozei ereditare. Statusul homozigot p.Cys282Tyr din HFE este criteriul major de diagnostic.

4. Evaluarea fibrozei hepatice prin metode non-invazive elastografice. Elastografia Impulsională (FibroScan) poate evalua gradul de fibroză în hemocromatoză. O valoare < 6,4 kPa exclude fibroza avansată iar confirmarea histologică a depozitelor de fier de la nivelul ficatului nu mai este necesară la pacienții cu mutații genetice HFE.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv pornește de la triada clasică (hepatomegalie cu diferite grade de fibroză până la ciroză, diabet zaharat și melanodermie) iar biologic se evidențiază creșterea coeficientului de saturație a transferinei peste 45% și creșterea feritinei serice peste 200μg/L la

femei și peste 300μg/L la bărbați. Următorul pas este confirmarea depozitării tisulare a fierului utilizând una din metodele expuse anterior, urmată de diagnosticul etiologic/genetic. Diagnosticul genetic este obligatoriu la femeile cu IST > 45% și feritinemie > 200μg/L și la bărbații cu IST > 50% și feritinemie >300μg/L.

Diagnostic diferențial

Odată descoperit un sindrom de încărcare cu fier trebuie stabilită cauza și mecanismul de producere al acestuia. Diagnosticul diferențial al hemocromatozei include nu numai elucidarea tuturor cauzelor de supraîncărcare cu fier în ficat, ci și diferențierea formelor genetice de hemocromatoză.

Astfel, diagnosticul diferențial se va face cu sindroame de încărcare secundară cu fier întâlnite în anemiile hemolitice cronice, în talasemia majoră, în anemia sideroblastică/aplastică, în boli hepatice cronice (hepatita B și C, boala alcoolică a ficatului, steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice etc). Cauze iatrogene de încărcare cu fier pot fi considerate transfuziile și hemodializele repetate, precum și administrarea în exces de fier injectabil.

Evoluție

Evoluția bolii este lungă, supraviețuirea medie fiind de 5 ani din momentul diagnosticului în stadiu cirotic. Moartea se produce prin insuficiența hepatică, cardiacă, prin complicațiile diabetului zaharat, pacienții prezentând și risc crescut de cancer hepatic.

Prognostic

Prognosticul bolii este favorabil dacă diagnosticul s-a pus precoce și tratamentul instituit, însă devine rezervat în stadiul de ciroză hepatică.

Complicații

Complicațiile hemocromatozei sunt legate de depozitele excesive de fier la nivelul diferitelor organe. La nivel hepatic, supraîncărcarea cu fier poate duce la dezvoltarea cirozei și a complicațiilor sale, inclusiv apariția hepatocarcinomului. La nivel cardiac, o complicație frecventă este cardiomiopatia dilatativă, cu aritmii și insuficiență cardiacă. La nivel pancreatic, hemocromatoza va duce la apariția diabetului zaharat.

Tratament

Tratamentul include mai multe componente:

1. Regimul igienico-dietetic - vor fi evitate suplimentele cu fier și vitamina C, consumul de alcool, consumul de carne roșie, consumul de fructe de mare.

2. Flebotomia este cel mai eficient tratament și se efectuează inițial săptămânal sau la 2 săptămâni până când nivelul feritinemiei scade la aproximativ 50 μg/L. Apoi, în faza de menținere, flebotomiile se realizează la un interval de 1-4 luni.

3. Medicamentos – constă în administrarea de agenți chelatori de fier (Desferoxamina -Desferal) fiind indicat la pacienții cu sindroame anemice sau cu insuficiență renală cronică la care nu se poate efectua flebotomie.

De reținut

- Hemocromatoza ereditară este definită ca o mutație genetică a metabolismului fierului, cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin creșterea absorbției intestinale a fierului și depunerea acestuia în diverse țesuturi, în principal la nivelul ficatului (unde poate determina hepatopatie cronică progresivă până la ciroză și complicațiile ei), pancreasului (cu apariția în timp a diabetului zaharat) și tegumentelor (determinând hiperpigmentație melanică).

- Din tabloul biologic fac parte creșterea sideremiei și a feritinei, scăderea capacității de legare a fierului, cea mai sensibilă și specifică fiind creșterea saturației transferinei peste 45%.

- Confirmarea diagnosticului se face prin testele biologice menționate, cu sau fără biopsie hepatică (colorația Pearls evidențiind supraîncărcarea cu fier a hepatocitelor), cu sau fără RMN hepatic cu cuantificarea depozitelor de fier.

- Tratamentul se face prin flebotomii repetate astfel încât nivelul feritinemiei să scadă la aproximativ 50 µg/L, sau prin administrare de chelatori de fier.

B. BOALA WILSON

Definiție

Boala Wilson, denumită și degenerescenta hepato-lenticulară, este o afecțiune ereditară a metabolismului cuprului, cu apariția de manifestări hepatice, neurologice și psihiatrice, oculare (inelul Kaiser-Fleischer) cu afectarea și a altor organe (rinichi, oase, tegumente). Boala este genetică, cu transmitere autozomal-recesivă.

Epidemiologie

Prevalența bolii este aproximativ 30/1.000.000 de locuitori, iar frecvența defectului genetic este estimată la 1/90-100 persoane.

Etiopatogenie

În boala Wilson au loc două anomalii importante: *scăderea sintezei de ceruloplasmină*, proteina serică transportoare a cuprului și *scăderea excreției biliare de cupru*. În esență, nu este vorba de o absorbție crescută a cuprului alimentar, ci de o scădere a eliminării biliare, ceea ce explică bilanțul pozitiv. Cuprul se găsește în plasmă sub două forme: legat de ceruloplasmină (90%) și liber (10%). În boala Wilson, cuprul liber crește mult peste această procentaj, difuzând din spațiul vascular în țesuturi, unde produce leziuni celulare.

Morfopatologie

Ciroza hepatică în boala Wilson este de tip macronodular. Inițial se dezvoltă steatoza hepatică, urmată de infiltrate mononucleare. Cuprul este concentrat în lizozomi și este evidențiat prin colorarea cu acid rubeanic. În cadrul bolii Wilson apar leziuni determinate de excesul de cupru și la nivelul sistemului nervos și la nivel renal.

Tablou clinic

Debutul simptomatologiei apare în adolescență la 50% dintre pacienți, doar la 1% dintre bolnavi debutul se face după 50 ani. Tabloul clinic este dominat de manifestările hepatologice și neurologice, formele cu afectare predominant neurologică având prognosticul cel mai rezervat.

- *Manifestările hepatice* nespecifice sunt primele care apar. Astfel, pacienții pot avea hepatomegalie, splenomegalie izolată, valori persistent crescute ale transaminazelor, steatoză hepatică, în formele avansate, cu ciroză, apar icterul, steluțele vasculare, ascita, precum și alte complicații ale cirozei. O formă mai rară, dar cu evoluție severă, este hepatita acută fulminantă cu anemie hemolitică ca modalitate de debut. În această situație apare icterul progresiv, ascită, insuficiență hepatică și renală. Prognosticul în această situație este sever, decesul survenind în câteva zile. Manifestările clinice și de laborator sunt comune cu hepatitele acute virale. Hepatita cronică apare la vârsta de 10-30 ani, cu evoluție spre ciroză.

- *Manifestări neuropsihice*. Manifestările neurologice pot fi prezente încă de la vârsta copilăriei, dar sunt mai frecvente în al treilea deceniu de viață. Manifestările neurologice sunt

semne de afectare extrapiramidală, caracterizate prin tulburări de mișcare (tremurături, mișcări involuntare, disartrie, distonie rigidă, convulsii, sindrom pseudobulbar). *Manifestările psihice* sunt prezente cel mai frecvent încă din copilărie și sunt reprezentate de depresie, pierderea randamentului școlar, deteriorarea capacității intelectuale.

- *Manifestările oculare* se datorează depunerii de cupru în membrana Descemet de la periferia corneei. Apar sub forma unui inel cenușiu-brun sau verzui, patognomonic, la periferia irisului (inelul Kayser-Fleischer) (Fig. 23.2), sau/și depozite la nivelul cristalinului (determinând cataractă). Cataracta are dispunere caracteristică a depozitelor și nu afectată funcția vizuală.



Figura 23.2. Inelul Kayser-Fleischer (Sursa: <https://wilsondisease.org>)

- *Alte manifestări* includ modificările cutanate (pigmentarea pielii, colorația albastră a lunulei), renale (nefrolitiază, hematurie), articulare (osteoporoză, artrite), hematologice (Anemie hemolitică acută intravasculară, cu test Coombs negativ).

Tablou paraclinic

Se recomandă efectuarea următoarelor teste pentru diagnostic:

- *Ceruloplasmina serică* este scăzută în > 80% din cazuri la pacienții cu boală Wilson. Un nivel seric < 20 mg/dl este sugestiv pentru diagnostic, iar dacă pacientul prezintă și inelul Kayser Fleischer se confirmă diagnosticul.

- *Cupremia* este scăzută, cu creșterea proporției de cupru liber. Un raport cupru liber/cupru total $\geq 15\%$ este sugestiv pentru diagnostic, valoarea normală fiind $\leq 10\%$.

- *Cupruria* pe 24h este crescută (>100 $\mu\text{g}/24\text{h}$). Creșterea cupruriei peste 500 $\mu\text{g}/24\text{h}$ este unul din obiectivele tratamentului cu chelatori de cupru.

- *Creșterea ALT și AST* este frecvent prezentă și este moderată.

- În stadiile avansate sunt prezente *semne de insuficiență hepatică* (creșteri ale bilirubinei, INR, hipoalbuminemie)

- *Evaluarea depozitării cuprului la nivel hepatic* se realizează prin puncție biopsie hepatică, colorație cu acid rubeanic.

- *Computer tomografia cerebrală* poate identifica atrofie la nivelul ganglionilor bazali, cortexului cerebral și a cerebelului.

- *RMN cerebral* este și mai sensibil și evidențiază hiperintensități în secvența T2 la nivelul ganglionilor bazali, cerebelului, talamusului și substanței albe - aspect caracteristic "față de panda gigant"

- *Testarea genetică* (gena ATP7B) este utilă doar pentru screeningul familial al rudelor de gradul I ale pacienților cu boală Wilson

Diagnostic

Boala Wilson este suspicionată clinic datorită prezenței manifestărilor hepatice asociate cu cele neuro-psihiice și prezența inelului Kayser-Fleischer și confirmată paraclinic (ceruloplasmina și cupremia scăzute iar cupruria crescută, raportul cupru liber/cupru seric total crescut). Insuficiența hepatică acută caracterizată prin creșteri moderate ale transaminazelor (2-4 x VN), icter, anemie hemolitică severă cu test Coombs negativ, coagulopatie care nu se corectează după administrare de vitamină K , poate fi o formă de debut al bolii Wilson.

Se descriu 3 *forme clinice* în funcție de manifestările clinice dominante: forma hepatică, forma mixtă hepatică și neurologică și forma neurologică. Forma neurologică are prognostic și evoluție mai severă.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu hepatopatii cronice de alte etiologii (virale, alcoolice, autoimune, asociate disfuncției metabolice, hemocromatoza etc), prin determinarea markerilor specifici.

Evoluție

Sub tratament evoluția este bună, afectarea hepatică se ameliorează, însă cea neurologică este cel mai frecvent ireversibilă.

Prognostic

Forma neurologică are prognosticul cel mai sever. Prognosticul vital depinde de gradul afectării hepatice. Insuficiența hepatică acută sau ciroza hepatică decompensată au un prognostic infaust, dar pot beneficia de transplant hepatic.

Complicații

Boala Wilson cu afectare hepatică netratată poate evolua spre dezvoltarea diferitelor grade de fibroză până la stadiul de ciroză cu toate complicațiile acesteia, inclusiv hipertensiune portală cu dezvoltarea varicelor esofagiene, ascită, insuficiență hepatică și hepatocarcinom.

O formă mai rară de debut cu prognostic rezervat este Hepatita fulminantă cu insuficiență hepatică acută.

Tratament

1. Regim igienico-dietetic constă în evitarea alimentelor cu concentrații mari de cupru (ciocolată, nuci, fructe de mare, soia, ciuperci etc) și evitarea utilizării vaselor și ustensilelor de gătit din cupru.

2. Tratament medicamentos are ca obiectiv favorizarea eliminării excesului de cupru.

- *D-Penicilamina* este un agent chelator eficient care se administrează oral în doză de 1,5-2g/zi în 4 prize și permite eliminarea cuprului la nivel urinar. Se asociază cu 250 mg/zi de vitamina B6.

- *Trientine* (1,2-1,8 g/zi) este tot un agent chelator care este indicat în tratamentul bolii Wilson în cazurile de intoleranță la D-Penicilamină.

- *Acetatul de Zinc* (150mg/zi) interferează cu absorbția cuprului la nivel intestinal. Efectul terapeutic este inferior D-Penicilaminei și este indicat la pacienții asimptomatici.

3. Transplant hepatic este indicat la pacienții cu hepatita acută fulminantă asociată cu hemoliza, precum și la pacienții cu ciroza hepatică decompensată, ce nu răspunde la agenții chelatori.

Profilaxia și screening

Screening-ul genetic nu este fezabil în populația generală datorită polimorfismului genetic, dar screening-ul familial este justificat și se realizează la rudele de gradul I al oricărui pacient nou diagnosticat. Se recomandă și sfatul genetic familial pentru depistarea precoce a formelor homozigote.

Monitorizarea

Pacienții trebuie monitorizați în primele 4-6 săptămâni după inițierea tratamentului chelator. Se recomandă evaluare clinică și biologică (hemoleucograma, cupremia, cupruria/24 de ore, sumar urină și creatinină, uree, acid uric). Apoi monitorizarea în primul an va fi bianuală, ulterior anuală.

De reținut

- Boala Willson este o afecțiune ereditară cu transmitere autozomal-recesivă a metabolismului cuprului, cu apariția de manifestări hepatice (hepatopatie cu debut uneori fulminant, cu evoluție cronică spre ciroză hepatică), neurologice și psihiatrice (manifestări de tip extrapiramidal, retard mental), oculare (inelul Kaiser-Fleischer) și la nivelul altor organe.

- Testele biologice specifice sunt scăderea ceruloplasminei serice, a cupremiei, cu raportul cupru liber/cupru seric total crescut și creșterea cupruriei.

- Diagnosticul se pune pe baza tabloului clinic ce asociază afectare hepatică, neurologică, oculară, în prezența testelor biologice specifice, cu testare genetică pozitivă.

- Tratamentul se face cu chelatori de cupru și administrarea de zinc.

24. CIROZA HEPATICĂ

Definiție

Ciroza hepatică este stadiul final al bolilor hepatice cronice, caracterizat prin fibroză extensivă și prin remanierea arhitectonicii hepatice, asociind necroze hepatocitare și apariția nodulilor de regenerare. Numele de ciroză a fost dat de Laennec, după cuvântul grecesc “kirrhos” (culoarea galben-marou roșcat pe care o are ficatul cirotic).

Procesul evolutiv cirotic este unul îndelungat, durând ani sau zeci de ani (în general, de la 5 la 30 de ani), iar în procesul evolutiv se produce trecerea de la hepatita acută spre cea cronică și ciroză. Apariția leziunilor necrotice și inflamatorii este urmată de apariția progresivă a fibrozei, sub forma unor benzi colagene, care disrup arhitectura normală a ficatului, cu tendința de formare a nodulilor de regenerare (care sunt însă lipsiți de vena centrolobulară).

Cele două procese fundamentale, fibroza și regenerarea sub formă de noduli, sunt obligatorii. Activitatea histologică a cirozei se apreciază pe prezența sau absența infiltratului inflamator limfoplasmocitar în țesutul conjunctiv fibros.

Epidemiologie

Ciroza hepatică este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel global. Estimările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) indică faptul că aproximativ 1,32 milioane de decese la nivel mondial sunt atribuite bolilor hepatice cronice în fiecare an, dintre care o mare parte sunt cauzate de ciroză și complicațiile acesteia, cum ar fi insuficiența hepatică și carcinomul hepatocelular.

Prevalența globală a cirozei hepatice este estimată între 0,3% și 1% din populația generală. Incidența variază în funcție de regiune, cu valori mai mari în țările cu o prevalență crescută a hepatitelor virale și a consumului excesiv de alcool. Țările cu prevalență ridicată a hepatitei virale B (ex. China, Africa subsahariană) au rate mai mari de ciroză hepatică legată de HBV. În Europa de Est și Rusia, consumul excesiv de alcool este principala cauză de ciroza hepatică. În America de Nord și Vestul Europei, creșterea incidenței MASLD (ficatul gras asociat disfuncției metabolice) a dus la o tendință ascendentă a prevalenței cirozei metabolice.

În Europa, ciroza hepatică este responsabilă pentru aproximativ 170.000 de decese anual. În România, prevalența cirozei hepatice este estimată la 0,5-1%, cu o incidență crescută din cauza hepatitei virale B și C, dar și a consumului ridicat de alcool.

Ciroza hepatică este a 11-a cauză de deces la nivel mondial, iar în multe țări este una dintre principalele cauze de deces la persoanele cu vârsta sub 50 de ani. Mortalitatea anuală prin ciroză este estimată la 10-20% în funcție de stadiul bolii.

Etiologie

Etiologia cirozei hepatice (CH) este multiplă, ținând cont că orice hepatopatie cronică, dacă evoluează suficient de mult timp, poate evolua spre ciroză hepatică. Cele mai importante cauze de ciroză hepatică sunt:

- cauze virale: virusurile hepatitice B, C și D
- cauză alcoolică (ciroza Laennec)
- steatohepatita asociată sindromului metabolic (MASLD) – vechea denumire fiind steatohepatita nonalcoolică
- cauze colestatice: ciroza biliară primitivă (ciroza prin colestază intrahepatică, secundară colangitei biliare primitive), Colangita sclerozantă primitivă, ciroza biliară secundară (după obstrucții biliare prelungite, prin colestază extrahepatică)
- ciroza autoimuna (secundară hepatitei autoimune)
- cauze metabolice:
 - boala Wilson (deficitul de ceruloplasmină),
 - hemocromatoza primitivă sau secundară
 - ciroza dată de deficitul de alfa-1 antitripsină
 - glicogenoza (depunere de glicogen)
- cauze vasculare: ciroza cardiacă (în insuficiențe cardiace severe și prelungite), ciroza din sindromul Budd-Chiari (tromboza venelor supra- hepatice, boala venoocluzivă)
- cauze medicamentoase - (oxifenisatina, metotrexat, amiodarona, tetraclorura de carbon, izoniazida etc.)
- cauze nutriționale – (denutriție, by-pass)
- ciroza criptogenetică (de cauză nedeterminată).

Morfopatologie

Macroscopic, după dimensiunea ficatului, ciroză poate fi hipertrofică, cu hepatomegalie, cu prognostic mai bun, sau ciroză atrofică, cu ficat mic, în care majoritatea țesutului hepatic este înlocuit de fibroză, cu prognostic rezervat.

Din punct de vedere *microscopic*, arhitectonica normală a lobulului hepatic este înlocuită de noduli de regenerare, care includ hepatocite normale înconjurate de benzi de fibroză, cu sau fără infiltrat inflamator, fără prezența venei centrolobulare (Fig. 24.1). În funcție de dimensiunile nodulilor, ciroza poate fi micronodulară (de obicei cea alcoolică), în care se remarcă numeroși noduli de regenerare de mici dimensiuni, 2 – 3 mm, în ambii lobi hepatici; ciroză macronodulară (de obicei postvirală, dar și toxică, autoimună), în care nodulii de regenerare sunt inegali, cu dimensiuni mai mari de 3 mm (Fig. 24.2); și ciroza micro-macronodulară (întâlnită în ciroza biliară).

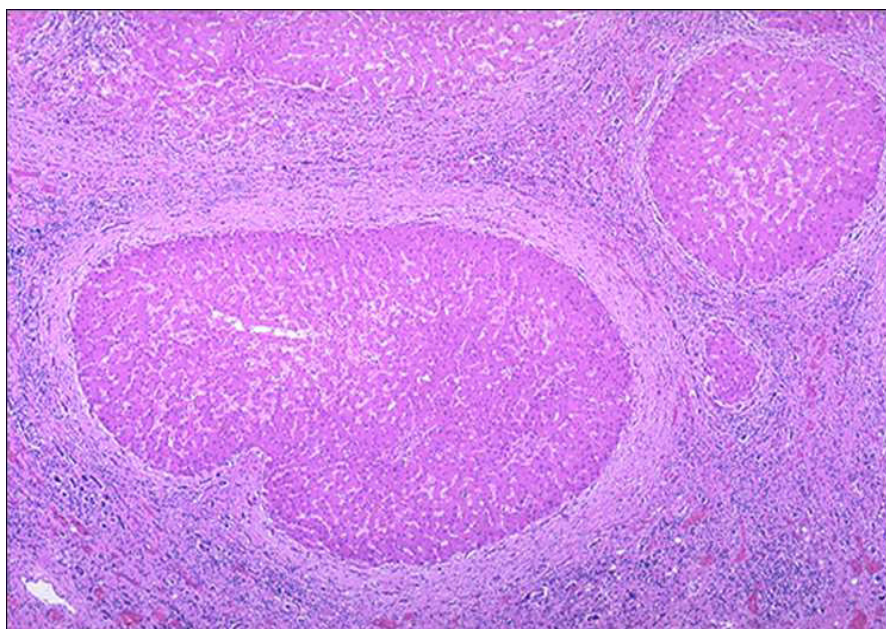


Fig. 24.1. Aspect microscopic de ciroză hepatică: hepatocite normale (centru), înconjurată de un inel de fibroză – nodul de regenerare. În vecinătate 2 noduli mai mici

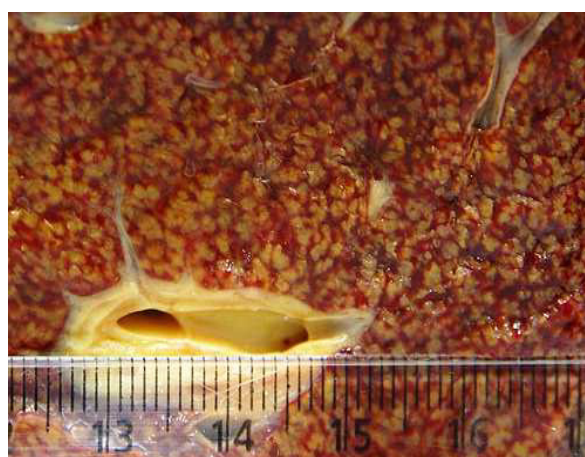


Fig. 24.2. Secțiune prin ficat explantat: ciroză macronodulară (stânga); ciroză micronodulară (dreapta)

Patogeneza

Toate cirozele hepatice au ca punct de plecare comun și obligatoriu moartea celulară, urmată de inflamație și fibroză, care la rândul ei duce la apariția hipertensiunii portale, considerată a fi driverul apariției decompensării și complicațiilor în ciroza hepatică.

- *Moartea celulară* diferă în funcție de etiologie. Cel mai adesea este vorba de necroza celulară, o adevărată moarte violentă, în urma agresiunii directe a agenților patogeni. Alteori necroza succedă unui proces inflamator și este urmarea unor mecanisme imune. Moartea

celulară poate rezulta și prin exacerbarea apoptozei (moartea programată natural a hepatocitelor), cum se întâmplă în agresiunea alcoolică.

Pentru ca să se constituie ciroză, este necesar ca necroza să se producă în timp și să nu fie masivă, altfel apare insuficiența hepatică fulminantă. Necroza celulară poate fi focală sau poate urma anumite traiecte asemănătoare procesului inflamator (porto-portală, porto-centrală sau centro-centrală).

În urma distrucției celulare se produce colapsul parenchimului, o adevărată prăbușire a lobulilor. Hepatocitele vor fi încadrate într-un țesut de susținere collagen, în urma colapsului, aceste rame colagene se suprapun și confluează, realizând matricea fibroasă a viitoarei ciroze.

- Al doilea element este, deci, realizarea *fibrozei*. Pe traiectul condensărilor matriceale, în urma colapsului lobular, se dezvoltă fibroza, care urmează traiectul necrozei. Fibroza este urmarea unui proces intens de fibrogeneză, ce se realizează în principal pe seama collagenului. În procesul de fibrogeneză sunt implicați fibroblaștii din spațiul portal, celule Ito (precursorii miofibroblaștilor), și miofibroblaști din spațiile Disse.

- *Regenerarea celulară* este al treilea element al procesului cirogen. Procesul de regenerare este determinat de moartea celulară, dar nu există un echilibru între distrugere și regenerare. De regulă, regenerarea este excedentară și se formează noduli de regenerare care realizează compresiune asupra sistemului vascular și determină creșterea presiunii portale. Prin procesul de destrucție, regenerare și fibroză iau naștere șunturi între artera hepatică și vena centro-lobulară, precum și între sistemul arterial și cel port, cu consecințe asupra funcției hepatice.

- *Hipertensiunea portală* (HTP) în ciroza hepatică este determinată în primul rând de fibroza extensivă care duce la încetinirea fluxului sangvin prin ficat, la care se adaugă eliberarea de către ficatul bolnav a unor agenți vasoconstrictori locali, care contribuie la rândul lor la creșterea rezistenței vasculare în interiorul ficatului. Hipertensiunea portală este agravată de vasodilatația splahnică (trunchi celiac, arteră mezenterică superioară, arteră mezenterică inferioară) care amplifică fluxul sangvin prin vena portă, sporind presiunea portală. HTP este implicată în apariția mai multor complicații (ascita, varicele esofagiene sau gastrice, encefalopatia hepatică), fiecare cu mecanisme specifice de apariție dar toate legate de creșterea presiunii în sistemul portal.

Patogeneza diferă în funcție de agentul etiologic al CH. Astfel, există o relație direct proporțională în *cirozele alcoolice* între consumul de alcool și afectarea hepatică. Studii anatomo-clinice au arătat că frecvența cirozei hepatice este de 7 ori mai ridicată la marii băutori în raport cu nebăutorii.

Pentru apariția cirozei este necesară o anumită doză de alcool și de o perioadă de timp. La bărbați, se consideră necesară consumarea a peste 80 g alcool pur/zi timp de 15 ani, pe când la femei cantitatea este mai mică (60 g alcool pur/zi) și durata mai scurtă (10 ani) pentru apariția cirozei. Diferențele de sex se datoresc, cel puțin în parte, capacității reduse de metabolizare a alcoolului la nivelul stomacului la femei, datorită echipamentului enzimatic deficitar. Alcool-dehidrogenaza, care asigură oxidarea alcoolului în mucoasa gastrică, se

găsește în cantitate mai mică în stomacul femeii față de bărbat, astfel alcoolul pătrunde nemodificat în circulația portală în proporție mai mare ca la bărbat. Dar și în cadrul aceluiași sex, susceptibilitatea la alcool este diferită.

Sucesiunea leziunilor în hepatopatiile alcoolice este: încărcare grasă, necroză predominant centrolobulară cu apariția corpurilor Mallory, fibroză, ciroză.

În *cirozele virale*, moartea celulară este urmarea necrozei determinate direct de virus (efect citopatic) sau prin amorsarea mecanismelor imune celulare sau umorale. Țesutul hepatic de susținere este constituit din collagen, glico- proteine structurale, proteoglicani și elastină. Toate aceste patru componente sunt crescute în ciroză.

Tabloul clinic

Simptomatologia cirozei depinde de faza bolii în care se găsește pacientul: *în fazele incipiente*, simptomele pot lipsi sau poate exista o astenie fizică și psihică. Mai târziu, apar sângerările gingivale, nazale, subicterul sau icterul sclero-tegumentar. *În fazele tardive*, aspectul este relativ tipic, pacient icteric, cu abdomen mărit de volum prin ascită, cu ginecomastie (la bărbați). Atrofiile musculare ale centurilor, alături de abdomenul mărit prin ascită duc la aspectul tipic al cirozei avansate, aspect de batracian (Fig. 24.3).



Figura 24.3. Pacient cu ciroză hepatică, icter și ascită în tensiune.

Etiologia bolii poate duce și ea la *manifestări specifice*: alcoolismul – manifestări dispeptice, paretezii, polinevrite, diaree, manifestări autoimune; în hepatitele C și hepatitele autoimune – artralгии, crioglobulinemie; tezurismozele dau manifestări cutaneo-mucoase specifice (hiperpigmentarea cutanată în hemocromatoză, inelul Kaiser-Fleischer în boala Wilson).

Simptomatologia clinică a cirozelor hepatice este determinată de cele două mari consecințe ale restructurării morfologice: reducerea parenchimului hepatic și prezența hipertensiunii portale.

Disfuncția parenchimotoasă, așa-zisa insuficiență funcțională hepatică, se instalează în timp, prin persistența agresiunii (alcoolism, prezența virusului etc.). Aceste semne pot apărea mai repede în cirozele virale sau chiar în adolescență în boala Wilson.

Disfuncția parenchimotoasă se traduce prin fenomene de ordin general: anorexie, astenie, fatigabilitate, scădere în greutate. Acest ultim simptom poate lipsi la alcoolicii la care consumul de etanol compensează deficitul nutrițional. Ulterior, apar hepatalgii de efort, iar în perioadele de acutizare, febra și pruritul. Febra apare ca urmare a citolizei intense și este un semn de activitate. Epistaxisul și gingivoragiile reflectă tulburarea de coagulare, datorată deficitului de sinteză a factorilor de coagulare.

Hipertensiunea portală are ca manifestări clinice minore disconfortul și balonările postprandiale, sindromul gazos. Urmează apariția ascitei. Alte semne de hipertensiune portală severă sunt varicele esofagiene, care, la rândul lor, se pot complica cu hemoragie digestivă superioară.

Examenul clinic al unui pacient cirotic poate releva la **inspecție** prezența:

- stelutele vasculare pe toracele antero-superior (semn deosebit de important deoarece acestea sunt tipice pentru CH) (Fig. 24.4);

- icter sau subicter sclero-tegmentar (cel mai bine se vizualizează la nivelul sclerelor). Icterul este prezent de timpuriu în ciroza biliară primitivă, iar în cirozele virale sau alcoolice apare în fazele avansate sau de acutizare (Fig. 24.3). Este însoțit de urină hiperpigmentată și de prurit, mai ales în cirozele biliare primitive, cu existența urmelor de grataj;

- rușea palmară și plantară (Fig. 24.5);

- prezența circulației colaterale pe abdomen, fie periombilical, cu aspect de cap de meduză, sau pe flancuri (Fig. 24.6.);

- prezența de leziuni vechi, purpurice, pretibiale, mai ales în etiologia virală C

- prezența ascitei cu mărirea de volum a abdomenului (Fig. 24.3); dar pot apărea și edemele gambiere;

- atrofia musculară în deosebi pe membre, este caracteristică, iar în prezența ascitei, realizează aspectul de batracian sau de păianjen (Fig. 24.7);

- apar o serie de modificări endocrinologice: parotidele sunt hipertrofiate, testiculele sunt atrofice, iar pilozitatea are dispoziție de tip ginoid la bărbat. La femei se constată tulburări de ciclu menstrual până la amenoree. La bărbați ginecomastia este adesea întâlnită, dar poate fi și iatrogenă (după tratamentul diuretic cu spironolactonă).



Figura 24.4. Steluțe vasculare explozive pe toracele antero-superior la un pacient cu ciroză (stânga). În dreapta imagine de aproape a unei steluțe vasculare.



Fig. 24.5. Rubeoză palmară – colorația roșie a eminențelor tenare și hipotenare



Fig. 24.6. Circulație colaterală în flancuri și ascită



Fig. 24.7. Atrofia musculaturii membrelor și abdomen destins prin lichid de ascită

Palparea ficatului va arăta, în cazul unei ciroze hipertrofice, un ficat mare, cu margine ascuțită și consistență crescută. Uneori putem palpa doar lobul hepatic drept sau stâng. În cazul unei ciroze atrofice sau dacă ascita este în cantitate mare, ficatul nu poate fi palpat și se pierde astfel un element important de diagnostic.

Prezența lichidului de ascită realizează la palpare, în anumite situații, semnul "bulgărelui de gheață", prin palparea ficatului dur în lichid, sau "semnul valului" care sugerează că distensia abdominală este prin lichid de ascită.

Splenomegalia din ciroză este aproape o regulă, de aceea palparea splinei poate fi un element de diagnostic pentru hepatopatie.

În fața unui abdomen mărit de volum, **percuția** cu prezența matității de tip lichidian ridică suspiciunea de revărsat peritoneal (este însă bine de a confirma această suspiciune prin ultrasonografie, înaintea unei paracenteze).

Un examen clinic care relevă unui pacient cu steluțe vasculare, subicteric sau icteric, cu o hepatomegalie fermă și splenomegalie, sunt argumente deosebit de puternice pentru diagnosticul de ciroză hepatică.

Sindromul Zieve apare la alcoolici, dar mai ales la cirozele alcoolice, fiind o manifestare rară. Este o formă clinică aparte și complexă, caracterizată prin hiperlipemie și anemie hemolitică. Încărcarea grasă a ficatului este obligatorie, indiferent de severitatea afectării hepatice. Clinic, apar febra, icterul, durerile abdominale și hepatomegalia.

În ciroza hepatică se observă afectarea și a altor organe și sisteme:

Digestive:

- Varicele esofagiene și/sau varicele fundice (apar la jumătate din pacienții cu ciroză).
- Gastrita apare frecvent în ciroză, cel mai frecvent sub forma manifestărilor vasculare gastrice din hipertensiunea portală (gastropatia portal-hipertensivă): congestie, aspect marmorat, mozaicat sau de pepene verde („water-melon”).
- Ulcerul gastric sau duodenal apar mai frecvent în ciroza hepatică, o explicație ar fi apariția unor tulburări de metabolizare a gastrinei, precum și reducerea rezistenței mucoasei. În fața unui episod de HDS la un pacient cirotic, trebuie avută în vedere și posibilitatea existenței unui ulcer.
- Litiiza biliară apare mai frecvent în ciroză (20% din bărbați și 30% din femei). În patogeneza ei se discută scăderea secreției de săruri biliare. Este cel mai frecvent asimptomatică, și nu necesită intervenție chirurgicală.

Extradigestive

- Sistemul nervos: encefalopatia hepatică apare prin afectarea cerebrală, ca urmare a reducerii importante a funcției hepatice; neuropatia periferică apare la alcoolici. Alte manifestări neurologice ce pot apărea sunt semnul Babinski, rigiditate musculară, exagerarea ROT.
- Sistemul osteo-articular: osteoporoza și osteodistrofia.
- Sistemul cardio-vascular: pot apărea colecții pericardice, modificări hemodinamice de tip hipotensiune, miocardopatia toxică (alcoolică).
- Hematologic apar multiple modificări. Tulburări de coagulare - în ficat se sintetizează toți factorii de coagulare, cu excepția factorului VIII, ceea ce explică existența unor coagulopatii. Deși în mod clasic ciroza era considerată ca un status hipocoagulant datorită deficitului de sinteză al factorilor coagulării, nu trebuie uitat că ficatul este implicat și în degradarea factorilor procoagulanți, astfel că în ciroza hepatică poate exista un status hipercoagulant. Trombocitopenia apare frecvent în cadrul cirozei hepatice, fiind cauzată în principal de scăderea producției de trombocite din cauza nivelurilor reduse de trombopoietină (TPO) dar și a sechestrării crescute a trombocitelor la nivel splenic. Poate avea drept consecință epistaxis, gingivoragii, peteșii sau echimoze. Pot apărea și tulburări de funcționalitate a trombocitelor, cu tulburări de agregare plachetară. Poate apărea și anemie microcitară, hipocromă, ca urmare a sângerărilor mici și repetate sau a sângerărilor mari din ruptura de varice esofagiene, sau anemie hemolitică în cazul hipersplenismului.
- Aparatul pulmonar poate fi implicat în mai multe feluri. Colecțiile pleurale (hidrotoracele) apar la 10% dintre cirofici, majoritatea pe dreapta, cel mai frecvent datorită prezenței unei comunicări între cavitatea peritoneală și cea pleurală. Sindromul hepato-pulmonar apare prin creșterea nivelului plasmatic al vasodilatatorilor sau prin lipsa de distrugere sau inhibiție a vasoconstrictorilor circulanți. Clinic apare platipneea (ameliorarea dispneei în decubit) și ortodeoxia (scăderea SPO₂ în ortostatism cu ameliorare în clinostatism).
- Aparatul renal, cea mai severă manifestare fiind Sindromul hepato-renal, discutat la complicații.

Investigații paraclinice

Investigațiile paraclinice necesare pentru diagnosticul de ciroză hepatică sunt teste biologice, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară, evaluarea morfologică (laparoscopia sau biopsia hepatică uneori), evaluarea elastografică.

Tabloul biologic al cirozei hepatice este de obicei intens modificat. Astfel, apar modificări în cele 4 sindroame hepatice:

- *sindromul inflamator*, cu creșterea moderată sau marcată a gamaglobulinelor (peste 28-30% în cirozele active) și a imunoglobulinelor de tip policlonal (dar mai ales IgG în ciroza biliară primitivă sau IgA în ciroza alcoolică);
- *sindromul hepatocitolitic*, tradus prin creșterea transaminazelor (GOT, GPT), însă la valori mai mici în ciroză decât în hepatita cronică, din cauza rezervei celulare reduse. Există destul de frecvent ciroze cu transaminaze normale sau cvasinormale.
- *sindromul hepatopriv* este în general evident modificat în ciroză, din cauza insuficienței hepatocelulare. Apar scăderea indicelui Quick (IQ) cu prelungirea timpului de protrombină, creșterea urobilinogenului urinar, scăderea albuminiei (prin sinteza hepatică scăzută) și scăderea colinesterazei (această ultimă investigație poate adesea diferenția o hepatită cronică de o ciroză, deoarece în hepatită colinesteraza are valori normale).
- *sindromul bilioexcretor*, cu creșterea bilirubinei totale, eventual și a fosfatazei alcaline și gama-glutamil-transpeptidazei, atunci când există colestază.

Tabloul biologic poate include trombocitopenie, precum și anemie și leucopenie, în caz de *hipersplenism*.

În afara tabloului hepatic modificat, trebuie căutați parametri biologici care permit încadrarea etiologică a cirozei hepatice. Astfel, vor fi evaluați următorii parametri:

- pentru etiologia virală: Ac anti HCV, Ag HBs, și dacă aceștia sunt pozitivi, Ac anti HDV (delta);
- pentru etiologia etilică anamneza este utilă, cunoscându-se că doza toxică la bărbat este de cel puțin 60-70 ml alcool absolut zilnic, pentru o perioadă de peste 10 ani, iar la femeie doza toxică fiind de peste 30-40 ml alcool absolut/zi. Este cunoscută dificultatea anamnezei pentru etilism, iar markerii biologici ai acestuia sunt insuficienți (gama glutamil-transpeptidaza crescută fiind indicativă pentru consum crescut de alcool în ultimele săptămâni);
- pentru boala Wilson, dozarea ceruloplasminei și a cupremiei relevă valori reduse, iar cupruria este crescută;
- pentru hemocromatoză, alături de posibila afectare pancreatică (diabet) și/sau cardiacă, vor fi prezente sideremie crescută, feritina serică crescută (peste 200 ng/ml) și creșterea coeficientului de saturație a transferinei (peste 50%);
- pentru ciroza biliară primitivă, se vor doza enzimele de colestază (gamaglutamil-transpeptidaza, fosfataza alcalină, bilirubina), alături de anticorpii antimitocondriali (AMA);
- în ciroza cardiacă și sindromul Budd-Chiari, elementul diagnostic este boala cardiovasculară de bază;
- în ciroza prin deficitul de alfa-1 antitripsină, dozarea acesteia arată valori reduse sau absente, afectarea pulmonară fiind de asemenea prezentă;

- În ciroza ce apare după o hepatită autoimună, vom găsi valori mari ale gamaglobulinelor, precum și autoanticorpi specifici: ANA, Ac antiSMA și anti LKM 1.

Diagnosticul ecografic al cirozei este relativ simplu în formele avansate. Prin ecografie se va evalua: ascita, cât și volumul aproximativ al acesteia, dimensiunile splinei, existența heterogenității hepatice (ca expresie a remanierii cirogene) și suprafața hepatică neregulată (Fig. 24.8), hipertrofia lobului caudat (relativ tipică pentru ciroză) (Fig. 24.9), îngroșarea și dedublarea peretelui vezicii biliare (prin hipoalbuminemie, hipertensiune portală și stază limfatică), precum și semnele ecografice de hipertensiune portală (lărgirea axului splenoportal, circulație colaterală).

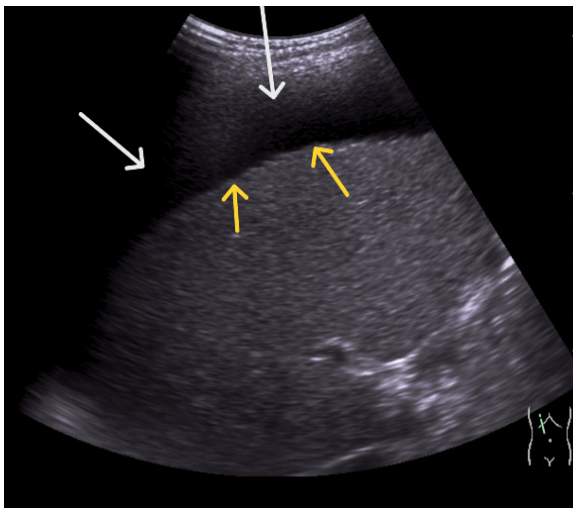


Fig. 24.8. Ciroză hepatică - Structură hepatică inhomogenă, lichid de ascită (săgeți albe), suprafața hepatică neregulată (săgeți galbene)

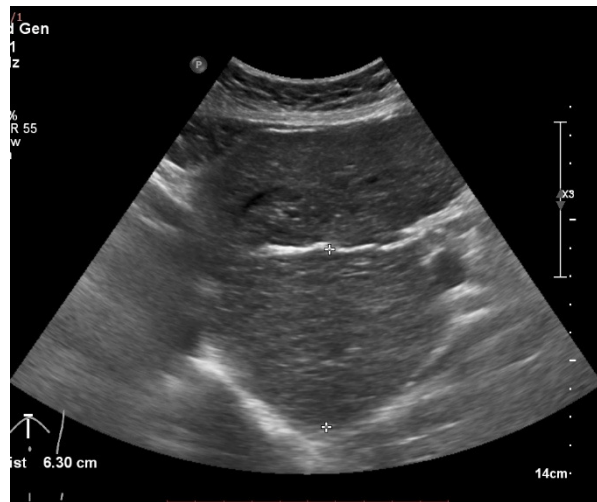


Fig. 24.9. Ciroză hepatică - Structură hepatică inhomogenă, lob caudat mărit (între markeri), diametrul antero-posterior 6,3 cm)

Diagnosticul endoscopic include endoscopia digestivă superioară (gastroscopia), care evaluează prezența hipertensiunii portale semnificative, prin evidențierea varicelor esofagiene sau a gastropatiei portal hipertensive. Prezența *varicelor esofagiene* este un semn major de hipertensiune portală și, în absența altor cauze rare (tromboza portală, tromboza venelor suprahepatice – sindrom Budd-Chiari, Schistosomiaza), este un semn de ciroză hepatică.

Există mai multe clasificări endoscopice ale varicelor esofagiene, dar cea mai facilă pare a fi cea a Societății japoneze de endoscopie, în 3 grade:

- varice esofagiene gradul I: varice mici care dispar la insuflația cu endoscopul;
- varice esofagiene gradul II: varice care nu dispar la insuflația cu endoscopul;
- varice esofagiene gradul III: varice mari, care obstruează parțial lumenul esofagian (Fig. 24.10).

Trebuie remarcat că există și *varice fundice* (diagnosticabile prin vizualizare în retrovizie), *varice esogastrice* și, mai rar, varice duodenale.

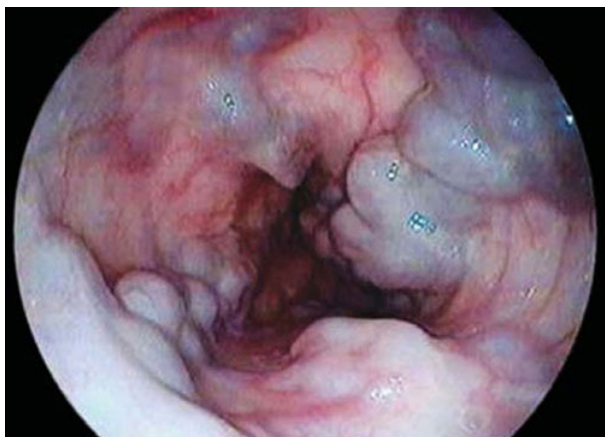


Fig. 24.10. Varice esofagiene mari

Gastropatia portal hipertensivă se traduce prin modificări antrale, determinate de hipertensiunea portală, și care pot avea aspect de “water melon”, mozaicat sau de sângerare difuză. Se descriu forme ușoare și forme severe. Forma ușoară apare sub trei aspecte endoscopice: aspect mozaicat (tip “piele de șarpe”) (Fig. 24.11), aspect hiperemic (tip vărgat) și aspect de rash scarlatiniform. Forma severă se prezintă sub două aspecte: spoturi hemoragice și sângerare gastrică difuză. Localizarea leziunilor poate fi în orice regiune a stomacului.



Fig. 24.11. Gastropatie portală în “piele de șarpe”

Diagnosticul morfologic al cirozei este necesar doar în anumite situații, și anume în formele incipiente de ciroză, atunci când semnele clinice tipice lipsesc. Prezența unor semne clinice tipice de ciroză, a ascitei cirogene sau a varicelor esofagiene la endoscopie, pun diagnosticul de ciroză și nu mai fac necesar un examen morfologic. În alte cazuri, în care există doar suspiciunea clinică sau biologică de ciroză hepatică se pot efectua două explorări morfologice:

- *laparoscopia diagnostică*, care, vizualizând suprafața hepatică, permite aprecierea nodulilor de regenerare și astfel stabilește macroscopic diagnosticul de ciroză hepatică;

- *biopsia hepatică* care pune în evidență procesul de remaniere hepatică fibroasă pe fragmentul histologic obținut prin biopsie. Aspectul microscopic al ficatului cirotic este de distorsiune a arhitectonicii lobulare normale prin cicatrici fibroase. Necroza celulară poate fi prezentă mai ales în apropierea cicatricelor fibroase, iar procesul inflamator poate lipsi. Încărcarea grasă a hepatocitelor este prezentă mai ales în cirozele alcoolice sau în cele secundare steatozei hepatice asociate disfuncției metabolice.

În general, în fața unei suspiciuni de ciroză compensată preferăm laparoscopia diagnostică, deoarece apreciază ușor și repede suprafața hepatică (biopsia hepatică oarbă poate “scăpa” diagnosticul histologic de ciroză la aproximativ 10-20% din cazuri, din pricina dimensiunilor reduse ale fragmentului, care nu pot pune în evidență nodulii de regenerare hepatică). Puncția biopsie hepatică se poate realiza percutanat (cu asistență sau cu ghidaj ecografic) sau transjugular (de preferat când există risc de sângerare – alterarea coagulării, trombocitopenie).

Diagnostic elastografic. Evaluarea fibrozei hepatice se face la ora actuală în majoritatea cazurilor *prin metode elastografice* ce folosesc ultrasunetele. Cea mai veche metodă (și recomandată de majoritatea Ghidurilor internaționale) este *Elastografia Impulsională (FibroScan)*. Metoda evaluează deformarea țesutului hepatic determinată de un impuls mecanic, prin măsurarea ultrasonografică a vitezei undelor de forfecare induse în ficat de acest impuls (similare undelor determinate la suprafața unui lac de aruncarea unei pietre). Prin transformarea matematică a acestor viteze în modul elastic se obține o estimare a durității (elasticității) hepatice exprimată în kPa (kiloPascali). Metoda are o sensibilitate și o specificitate de aproximativ 95% pentru diagnosticul de ciroză hepatică. Evaluarea nu se poate face în prezența ascitei perihepatice. Valorile durității hepatice în ciroză sunt cuprinse între 14 și 75 de kPa, iar odată cu creșterea valorilor, crește și riscul de apariție a complicațiilor cirozei. Există și alte metode elastografice care se pot realiza și în prezența ascitei (pSWE- point Shear Wave Elastography, 2D-SWE - 2D Shear Wave Elastography) (vezi diagnosticul hepatitei cronice). Elastografia este utilizată și pentru predicția non-invazivă a hipertensiunii portale semnificativă clinic (vezi mai jos).

Diagnosticul hipertensiunii portale. Măsurarea *gradientului de presiune hepato-portal (HVPG)* este considerat „standardul de aur” pentru evaluarea HTP. Este un test invaziv care măsoară diferența de presiune între vena hepatică și vena portă.

Interpretarea HVPG:

- HVPG ≤ 5 mmHg este considerat normal (fără HTP)
- HVPG 6-9 mmHg sugerează hipertensiune portală ușoară, de obicei fără varice esofagiene
- HVPG ≥ 10 mmHg indică hipertensiune portală semnificativă (CSPH), care este asociată cu risc de complicații, cum ar fi formarea de varice esofagiene și ascită.
- HVPG ≥ 12 mmHg este asociat cu un risc crescut de sângerări variceale.

Severitatea HTP poate fi evaluată și non-invaziv, *cu ajutorul elastografiei impulsionale (FibroScan) în asociere cu numărul de trombocite* (Consensul Baveno VI). Astfel, dacă valoarea durității hepatice la FibroScan este sub 20 kPa și numărul de trombocite peste 150.000/mm³ se poate exclude prezența varicelor esofagiene mari și deci a CSPH, deci acești pacienți nu mai trebuie să facă endoscopie pentru excluderea varicelor esofagiene. La pacienții cu duritate hepatică peste 20-25 kPa și trombocite sub 100.000/mm³ există o mare probabilitate de CSPH și varice mari, deci probabil s-ar putea începe tratamentul beta-blocant pentru profilaxia hemoragiei variceale, fără o endoscopie de confirmare. Pacienții cu duritate hepatică între 15 și 20-25 kPa și trombocite între 100-150.000/mm³ sunt în zona gri și trebuie evaluați endoscopic.

Evoluția cirozei hepatice

Evoluția cirozei hepatice este, în general îndelungată, existând inițial o fază **compensată** (fără ascită sau icter, situație în care ciroza este descoperită adesea întâmplător, la o intervenție chirurgicală sau la necropsie) și apoi faza de **decompensare vasculară** (ascită, edeme) sau **parenchimatoasă** (icter).

În cirozele compensate, tabloul clinic poate fi total asimptomatic sau cu semne clinice minore (astenie, scăderea apetitului, dispepsie gazoasă, eritem palmar). Probele biologice pot fi aproape nemodificate. Odată cu progresia bolii, tabloul clinic și biologic devin din ce în ce mai modificate

Rezerva funcțională hepatică la pacienții cirofici poate fi apreciată pe baza mai multor scoruri prognostice.

a) Unul din cele mai vechi este *clasificarea Child-Pugh*, (Tabel 24.I) ce utilizează următoarele elemente: albuminemia, ascita, bilirubina, indicele Quick și encefalopatia (parametri relativ simpli cuantificabili). Modul de încadrare în acest scor se face prin însumarea diversilor parametri conform tabelului 24.I

Tabelul 24.I. Clasificarea Child-Pugh a cirozei hepatice

Parametru	1 punct	2 puncte	3 puncte
Albumina serică (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Ascita	absentă	moderată	mare
Encefalopatia	absentă	Ușoară (gr.I,II)	Severă (gr.III, IV)
Bilirubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Indicele Quick	> 70%	40-70%	< 40%

Clasele Child-Pugh se încadrează după cum urmează: Child A: 5-6 puncte; Child B :7-9 puncte; Child C: 10-15 puncte.

Clasa Child Pugh este un indice prognostic pentru supraviețuire, cu cât numărul de puncte este mai mare, cu atât ciroza este mai avansată și prognosticul mai prost. Critica adusă,

acestei clasificări este ca nu ține seama de prezența și gradul varicelor esofagiene, care influențează major prognosticul cirozei hepatice, și nici de afectarea renală, apariția retenției azotate fiind un factor major de prognostic infaust.

b) *Scorul MELD* (Model for End-Stage Liver Disease) este un sistem de clasificare utilizat pentru a evalua severitatea insuficienței hepatice la pacienții cu ciroză și pentru a prioritiza alocarea organelor pentru transplant hepatic. Inițial dezvoltat pentru pacienții supuși anastomozelor porto-sistemice transjugulare intrahepatice (TIPS), MELD a devenit standard în stratificarea riscului de mortalitate la 3 luni.

Scorul MELD este calculat printr-o formulă matematică care include trei parametri biochimici esențiali: Bilirubina serică (mg/dL) – reflectă funcția de excreție a ficatului; Creatinina serică (mg/dL) – evaluează funcția renală; INR (International Normalized Ratio) – indică severitatea disfuncției hepatice sintetice. Formula este disponibilă pe internet pentru calculul automat, rapid, al scorului MELD. Acesta variază între 6 și 40, unde valori mai mari indică o insuficiență hepatică severă și un risc crescut de mortalitate la 3 luni.

Interpretarea scorului MELD:

- MELD <10 → Risc scăzut de mortalitate
- MELD 10-19 → Risc moderat
- MELD 20-29 → Risc crescut
- MELD 30-40 → Mortalitate foarte mare fără transplant

Scorul MELD este utilizat pentru: selecția pacienților pentru transplant hepatic (pacienții cu scor ridicat având prioritate pentru transplant; pentru evaluarea prognosticului, ajutând la stabilirea strategiilor terapeutice; ghidarea tratamentului (evaluare necesității internării în unități de terapie intensivă, prioritizarea pe lista de transplant.

c) *scorul MELD-Na* este o adaptare a scorului MELD, care include și valoarea sodiului seric, pe lângă celelalte componente, pornind de la ideea ca hiponatremia este un factor de prognostic foarte prost atunci când apare la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu cât scorul MELD-Na e mai mare, cu atât insuficiența hepatică e mai severă, mortalitatea la 3 luni mai mare și necesitatea de transplant e mai mare.

d) *Clasificarea Baveno* a cirozei hepatice a început să fie utilizată în ultimii ani, pornind de la rolul hipertensiunii portale ca factor esențial al progresiei cirozei de la stadiul compensat la decompensat. Este utilizată pentru a stratifica pacienții cu boală hepatică cronică cu fibroză severă/ciroză pe baza riscului de hipertensiune portală și a complicațiilor asociate. Această clasificare, după cum îi spune și numele, a fost dezvoltată în cadrul conferințelor de la Baveno, care oferă ghiduri pentru managementul hipertensiunii portale.

În acest cadru a fost definit conceptul de boală hepatică cronică avansată compensată (Compensated Advanced Chronic Liver Disease – cACLD), care include pacienți cu fibroză severă/ciroză hepatică (F3-F4 la biopsie), dar la care, în ciuda fibrozei extensive, nu sunt semne de insuficiență hepatică. Totuși, acești pacienți au riscul de a dezvolta hipertensiune

portală semnificativă clinic (Clinically Significant Portal Hypertension – CSPH), asociată cu apariția varicelor esofagiene cu risc de sângerare. Riscul de apariție a CSPH poate fi evaluat invaziv (prin măsurarea gradientului porto-cav - HVPG) sau non invaziv (prin combinarea valorilor durității hepatice evaluate prin elastografie – FibroScan, cu valoarea trombocitelor). Decompensarea este definită prin apariția unuia sau mai multora din următoarele evenimente: hemoragie variceală, ascită, icter, encefalopatie.

Stadiile Clasificării Baveno

Clasificarea Baveno împarte pacienții cu ciroză hepatică în șase stadii funcționale (Fig. 24.12) după cum urmează:

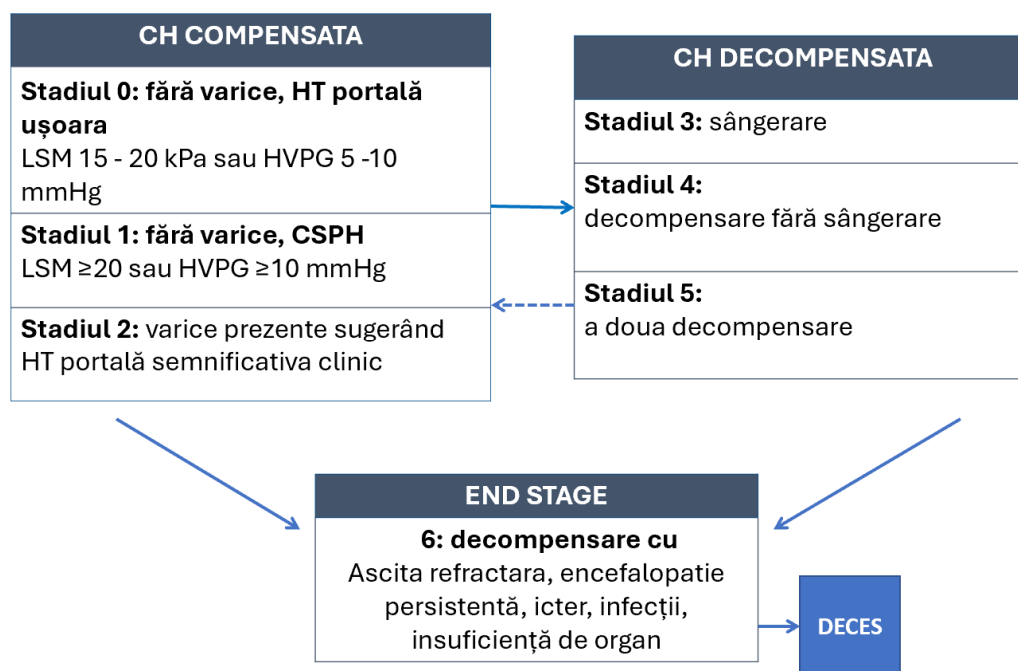


Fig. 24.12. Clasificarea Baveno a cirozei hepatice

Ciroză compensată

Stadiul 0 - fără varice, hipertensiune portală ușoară (FS 15 - 20 kPa sau HVPG 5 -10 mmHg)

Stadiul I – fără varice, CSPH (FS ≥ 20 kPa și/sau HVPG ≥ 10 mmHg).

Stadiul II – varice prezente, sugerând CSPH (hipertensiune portală semnificativă clinic).

Ciroză decompensată

Stadiul III – hemoragie variceală prezentă sau în antecedente

Stadiul IV – decompensare fără sângerare.

Stadiul V – a doua decompensare

Ciroză terminală

Stadiul VI - Decompensare cu ascita refractară, encefalopatie persistentă, icter, infecții, insuficiență de organ

Utilizarea Clasificării Baveno. Clasificarea Baveno este esențială în ghidarea tratamentului pacienților cu ciroză, contribuind la reducerea complicațiilor și îmbunătățirea supraviețuirii.

Screeningul și prevenția HTP – Pacienții în stadiile Baveno 0 și I necesită monitorizare periodică prin elastografie + trombocite și/sau endoscopie digestivă superioară.

Profilaxia hemoragiei variceale:

- Profilaxie primară - pacienții Baveno II beneficiază de tratament cu beta-blocante sau, atunci când acestea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate, de ligatură variceală.

- Profilaxie secundară - după rezolvarea episodului hemoragic, pacienții Baveno III trebuie să facă ligatură endoscopică până la dispariția varicelor, asociat cu tratament beta-blocant.

Managementul bolii avansate – Pacienții Baveno V și VI necesită intervenții avansate, precum TIPS sau transplant hepatic.

Pe parcursul evoluției cirozei pot apărea episoade de acutizare, printr-un consum intempestiv de alcool sau o nouă infecție virală, de fapt adevărate hepatite acute, care se suprapun cirozei deja existente. Clinic, apar febră, icter, astenie marcată, pierderea apetitului, diferite grade de encefalopatie hepatică. Biologic, pe fondul tabloului obișnuit, se constată creșteri importante ale transaminazelor și, uneori, ale probelor de colestază. Un astfel de episod poate duce la precipitarea insuficienței hepatice și la decesul pacientului.

Complicațiile cirozei hepatice

Complicațiile cirozei hepatice sunt numeroase și vor duce în final la deces. Principalele complicații care pot apărea la un pacient cu ciroză sunt:

1. Hemoragia digestivă superioară (HDS);
2. Encefalopatia hepatică;
3. Ascita (decompensarea vasculară);
4. Peritonita bacteriană spontană (PBS);
5. Hepatocarcinomul;
6. Sindromul hepatorenal.
7. Sindromul hepatopulmonar.

1. Hemoragia digestivă superioară

HDS este dată cel mai frecvent la bolnavul cirotic de *ruptura varicelor esofagiene*. Această complicație apare în prezența varicelor mari (gradul II sau III) frecvent asociate cu semne endoscopice specifice (pete roșii - "cherry red spots") ca expresie a hipertensiunii portale severe. Ruptura variceală este determinată de o creștere bruscă a hipertensiunii portale: legată de efort de ridicare sau defecație, strănut, tuse, creșterea rapidă a ascitei, dar poate apărea și după consum de alimente fierbinți.

Alți factori de predicție ai hemoragiei sunt: circulația colaterală tegumentară, prezența ascitei, alterarea profundă a coagularii și semnele roșii de pe peretele variceal ("cherry red spots").

Alteori HDS poate fi generată de *ruperea varicelor fundice* (uneori, după ligatura varicelor esofagiene, hipertensiunea portală duce la apariția varicelor fundice) sau din *gastropatia portal hipertensivă*, când sângerarea este difuză.

Evaluarea bolnavului cu ciroză hepatică pentru prezența varicelor esofagiene se va face endoscopic, iar endoscopia de reevaluare se va face o dată pe an. O alternativă pentru stratificarea riscului este folosirea anuală a elastografiei în combinație cu numărul trombocitelor (vezi mai sus, consensul Baveno). Absența varicelor sau prezența varicelor de gradul I la prima examinare va face ca reexaminarea să continue anual.

Varicele de gradul II și III beneficiază de tratament cu beta-blocant (de preferat Carvedilol 2 x 6,25 mg/zi) pentru profilaxia primară a sângerării și nu necesită supraveghere endoscopică.

HDS prin ruptură variceală este una din cauzele principale de deces în ciroză, apreciindu-se că la un an de la prima hemoragie aproximativ 30 % din pacienții cu ciroză vor deceda.

Terapia HDS prin ruptură variceală esofagiană cuprinde mai multe etape:

- echilibrarea pacientului: se face prin tratarea șocului hemoragic cu sânge sau plasma expanderi (reechilibrare hidroelectrolitică). Valoarea Hb se va menține în jur de 8 g%. O supraîncărcare volemică prin transfuzii excesive crește riscul de resângerare.

- medicație vasoconstrictoare arterială – se administrează în scopul scăderii presiunii în varicele esofagiene (*vasopresina sau terlipresina* se administrează în perfuzie i.v, de obicei în bolus, urmată de perfuzie continuă 48-72 ore). Eficiența vasoactivelor s-a dovedit a fi similară în studii, însă doar cu Terlipresina s-a demonstrat o scădere a mortalității bolnavilor cu HDS variceală.

- tratamentul endoscopic al varicelor esofagiene rupte implică *ligatura elastică cu inele de cauciuc* (terapia de elecție) sau *scleroterapia* endoscopică (se va injecta cu acul de scleroterapie, prin canalul endoscopului, o soluție sclerozantă - etoxisclerol, hystoacryl etc.). În primul rând, se va trata grupul variceal care sângerează, ulterior se tratează alte grupe variceale (între 5 și 10 inele/sedință). Ședințele de ligatură se repetă la fiecare 2-4 săptămâni, până la eradicarea completă a varicelor.

- dacă nu se poate face hemostaza endoscopică și sângerarea este masivă, se poate apela la hemostaza prin *compresiune cu sonda cu balonaș Sengstaken-Blackmore*. Cu această metodă se poate realiza hemostaza la 70 – 80% din cazuri, însă rata de resângerare după scoaterea balonașului este de 50%. Sonda Blackmore nu trebuie lăsată pe loc mai mult de 24 de ore deoarece crește riscul de necroză esofagiană. Poate fi o alternativă temporară (bridging) până la accesul într-un serviciu de endoscopie digestivă.

- dacă pacientul cu HDS variceală are și ascită se recomandă tratament antibiotic profilactic (cu cefotaxim) pentru prevenirea riscului de dezvoltare a peritonitei bacteriene spontane.

Tratamentul varicelor fundice rupte este mai dificil, deoarece se pretează mai greu la scleroterapie sau ligatură elastică. Pe lângă reechilibrare (similară cu cea din HDS prin varice esofagiene) se face hemostază prin injectarea prin endoscopul aflat în retrovizie a unei substanțe sclerozante de tip histoacryl (sau etoxisclerol).

Profilaxia rupturii varicelor esofagiene și/sau gastrice se face la bolnavii cu varice de gradul II și III care nu au sângerat niciodată (profilaxia primară), precum și la cei care au avut deja un episod hemoragic (profilaxia secundară). Constă în administrarea de beta-blocante, care scad întoarcerea venoasă - Carvedilol (2x6,25 mg/zi) sau Propranolol 40-120 mg/zi (doza care să scadă frecvența cardiacă de repaus cu >25%). La pacienții la care beta-blocantele sunt contraindicate (hipotensivi, bloc atrioventricular, astmatici), se face ligatura profilactică a varicelor.

La pacienții care au avut deja un episod de HDS prin ruptura de varice, se vor efectua mai multe ședințe de ligatură elastică (sau scleroterapie endoscopică), până la eradicarea completă a varicelor esofagiene.

În cazul varicelor fundice, dacă ligaturi repetitive nu reușesc să eradice varicele și există hemoragii repetitive, precum și în caz de ascită refractară, se poate apela la decompresia hipertensiunii portale prin *tehnici speciale*:

a. *TIPS* (trans-jugular intra-hepatic porto-sistemic shunt) este o procedură intervențională minim invazivă utilizată pentru reducerea hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică și complicații severe. Indicațiile principale ale TIPS sunt:

- Hemoragie variceală acută refractară la tratamentul endoscopic și farmacologic.
- Profilaxia secundară a hemoragiei variceale la pacienți cu risc crescut de resângerare.
- Ascită refractară care nu răspunde la diuretice și paracenteze repetate.
- Sindrom hepatorenal în cazuri selectate.

Procedura TIPS constă în accesarea venei jugulare interne, prin intermediul căreia se introduce un cateter prin sistemul venos până într-una din venele hepatice, după care se introduce un stent metalic expandabil care va crea un canal artificial (un shunt) între vena portă și vena hepatică, care va reduce presiunea portală, prevenind complicațiile hipertensiunii portale.

Principalele complicații și contraindicații ale TIPS sunt: encefalopatia hepatică (poate fi precipitată sau agravată datorită redirectionării sângelui din circulația portală); insuficiență hepatică la pacienții cu ciroză avansată (MELD > 18-20). Contraindicațiile absolute ale TIPS sunt insuficiența cardiacă severă sau sepsisul activ.

TIPS este o soluție eficientă pentru controlul hipertensiunii portale și prevenirea complicațiilor severe, însă necesită selecție atentă a pacienților și monitorizare post-procedurală riguroasă.

b. *Anastomoze chirurgicale* (shunt porto-cav sau spleno-renal), nu sunt aproape deloc utilizate în prezent, fiind proceduri extrem de invazive.

De reținut că până la o treime din HDS la cirofici pot fi generate de sângerarea dintr-un *ulcer gastroduodenal hemoragic*. De aceea, în fața oricărei HDS se impune o endoscopie de urgență, care evidențiază cauza sângerării și, în același timp, permite hemostaza endoscopică (ligatura elastică sau scleroterapia variceală, respectiv hemostaza endoscopică a ulcerului).

În ulcerul hemoragic, se face hemostaza endoscopică prin una sau mai multe din următoarele tehnici: injectarea în baza ulcerului de soluție de adrenalină 1/10.000 (nu se folosește niciodată singură); hemostaza termică cu sonde bipolare; plasarea endoscopică a unui hemoclip pe sursa de sângerare. La terapia endoscopică se asociază medicație antisecretorie injectabilă de tip blocanți ai pompei de protoni (esomeprazol, omeprazol, pantoprazol).

În caz de insucces al terapiei endoscopice (la aprox. 3% din ulcerurile hemoragice) se poate tenta embolizarea radiologică cu scop hemostatic. Chirurgia se adresează doar cazurilor la care aceste mijloace nu au realizat hemostaza, având în vedere riscul operator crescut la bolnavul cu ciroză (sângerare intraoperatorie crescută, apariția postoperator a insuficienței hepatice).

În *gastropatia portal hipertensivă* tratamentul asociază hemostază endoscopică cu argon-beamer (APC – argon plasma coagulation) și scăderea hipertensiunii portale cu beta-blocante.

2. Encefalopatia hepatică

(EH) este un sindrom neuropsihic care apare la bolnavul cu ciroză.

Clinic, apar tulburări de comportament care pot merge de la alterarea ritmului somn-veghe la agitație sau lentoare, la somnolență cu dificultate în a răspunde la întrebări, tulburări intelectuale cu dificultatea de a efectua operații aritmetice simple, iar în final se poate instala coma mai superficială sau mai profundă.

Obiectiv, apar semne neurologice ca “flapping tremor” (asterixis) - semnul neurologic major, caracterizat prin mișcări ale mâinilor cu amplitudine mare, cu frecvență mică, asimetrice, spontane sau provocate.

Etiopatogenia EH este complexă, incriminându-se mai mulți factori declanșatori:

- hiperamoniemia – amoniacul generat în intestin de flora amonioformatoare, pornind de la un substrat proteic; amoniacul format în stomac sub influența ureazei secretate de către *Helicobacter Pylori*. Acest amoniac ajunge ușor în circulația sistemică prin șunturile porto-sistemice; bariera hematoencefalică este permeabilă, iar amoniacul are o acțiune neurotoxică.
- creșterea falsilor neurotransmițători (tiramina, octopamina) și scăderea sintezei de neurotransmițători adevărați (dopamina, norepinefrina).
- creșterea concentrației serice de aminoacizi aromatici - (triptofan, tirozina, fenilalanina).
- scăderea concentrației aminoacizilor cu lanț ramificat (leucina, izoleucina, valina).

Cauzele precipitante ale EH sunt multiple: regim alimentar hiperproteic; HDS (prin proteinele din sângele ajuns în intestin, și prin hipoxia asociată care induce citoliză); administrarea de sedative sau hipnotice; infecții diverse (mai ales peritonita bacteriană spontană); hepatitele acute supraadăugate (alcoolice sau virale); dezechilibre hidroelectrolitice postdiuretice; constipația; intervenții chirurgicale.

Stadializarea EH se face în 4 stadii:

- stadiul I - bolnav apatic, confuz, pierderea capacității de concentrare, modificarea ritmului somn-veghe.
- stadiul II - bolnav somnolent, confuz, raspunde dificil la întrebări.
- stadiul III - somnolență marcată, dezorientare temporo-spațială, răspuns doar la stimuli puternici.
- stadiul IV - comă, lipsă de răspuns la stimuli.

Teste psihometrice sau teste grafice pot pune în evidență fenomene latente de EH, deosebit de importante la persoane cu ciroză hepatică în activitate profesională.

Tratamentul EH are mai multe componente:

- Căutarea și tratarea cauzelor precipitante descrise mai sus (regim hiperproteic, HDS, constipație, dezechilibre electrolitice prin diuretice, infecții) sunt esențiale pentru tratamentul EH.

- Regimul alimentar va fi normoproteic la pacienții cirofici (1,3-1,5 g proteine/kg corp). În trecut se considera că odată cu apariția EH este indicată dieta hipoproteică, ținând cont că amoniacul rezultat din metabolismul proteinelor are rol etiopatogenic în apariția EH. Însă o dietă hipoproteică nu și-a dovedit beneficiile pentru supraviețuire, în condițiile în care denutriția și sarcopenia sunt adesea prezente și neabăgate în seamă la pacientul cirotic. Dieta trebuie să aducă 30-45 kcal/kg corp, iar proteinele să fie ușor absorbabile (provenind de preferință din albuș de ou, lactate, proteine vegetale, carne albă, pește, fructe de mare). Proteinele din carne roșie sunt mai nocive decât cele din produsele lactate, cel mai bine tolerate fiind proteinele de origine vegetală (conțin o cantitate mai mică de metionină și aminoacizi aromatici).

- Obținerea unui tranzit intestinal regulat va asigura reabsorbția intestinală a unei cantități mai mici de amoniac. Pentru aceasta, se utilizează **lactuloza** (purgativ osmotic, neresorbabil, care acidifică mediul intestinal), în doza de 30- 60 g/zi. Clismele (cu sau fără lactuloză) pot fi utilizate în situații de urgență, realizând golirea conținutului colonic.

- Inhibarea activității florei amonioformatoare se face prin administrarea de **rifaximina (Normix)** 3 x 400 mg/zi. Rifaximina este un antibiotic neresorbabil

3. Ascita (decompensarea vasculară)

Ascita este o complicație frecventă în evoluția cirozei hepatice. Se datorează hipoalbuminemiei, hipertensiunii portale și stazei limfatice. Diagnosticul de ascită se suspectează clinic (abdomen destins, semnul "valului" prezent), dar se confirmă ecografic. Ecografia permite și aprecierea semicantitativă a volumului de ascită.

Paracenteza exploratorie se recomandă a fi efectuată la toți pacienții cu ascită de novo. Permite evaluarea ascitei și determinarea *proteinelor în lichidul de ascită* cu încadrarea în: transudat (proteine < 3 g/dL) sau exudat (proteine > 3 g/dL). La pacientul cirotic ascita este de obicei transudat. Se recomandă și determinarea *gradientului de albumină între ser și ascită* (SAAG). SAAG > 1,1 g/dL se întâlnește în ascita de cauză cirotică și în ascita cardiacă, iar SAAG < 1,1 g/dL în ascita tuberculoasă, sau în cea carcinomatoasă. Tot cu această ocazie este obligatorie *numărătoarea elementelor din lichid* (leucocite, PMN, hematii), iar lichidul se poate însămânța pentru a descoperi o eventuală peritonită bacteriană spontană (PBS). Trebuie reținut că, din cauza indicelui de opsonizare mare, uneori chiar în ascite infectate, cultura este sterilă; de aceea, deosebit de utilă este numărarea PMN/ml sau a leucocitelor/ml.

Astfel, un număr de peste 250 de polimorfonucleare/ml sau de peste 500 de leucocite/ml este diagnostică pentru infecția lichidului, chiar în absența unei culturi pozitive.

La un pacient fără ascită inițial se recomandă cântărirea periodică sau/și măsurarea circumferinței abdominale, iar la creșterea în greutate sau la creșterea circumferinței abdomenului, se va indica o ecografie abdominală pentru a confirma ascita.

Terapia sindromului ascitic va cuprinde următoarele măsuri:

a) Igieno-dietetice:

- *repaus la pat* prelungit (nu absolut) – se recomandă ca pacientul, pe lângă somnul de noapte, să stea întins în pat, sau în poziție semișezândă, încă de două ori în cursul zilei, pe durată de 1-2 ore sau mai mult.

- *dietă hiposodată*. Se recomandă o restricție de sare la 5-6,5 g/zi (practic i se spune pacientului să nu se adauge sare la gătit). Se va atrage atenția bolnavului asupra unor alimente care conțin sare în mod "mască": apă minerală, conserve, supe instant, condimente de tip Maggi, Vegeta, etc. Privind pâinea fără sare, ea poate fi recomandată la cazurile cu ascită mare. De evitat și "sarea fără sodiu" pentru că poate determina dezechilibre hidro-electrolitice și poate precipita o encefalopatie hepatică, fiind vorba de un amestec de clorură de potasiu, clorură de amoniu, clorură de calciu.

b) Medicamentos:

Terapia diuretică se asociază de obicei dietei:

- Spironolactona, diuretic antialdosteronic economisitor de potasiu, este medicamentul de bază în tratamentul ascitei cirotice, care se administrează în doze de 50-400 mg/zi (doza medie este de 100-200 mg/zi). Administrarea spironolactonei se face zilnic, efectul apărând după 2-3 zile de la administrare, fiind slab. Nu se va administra în caz de hiperpotasemie sau în caz de insuficiență renală (creatinina peste 2 mg%). După administrarea îndelungată poate apărea ginecomastia.

- Furosemidul, diuretic de ansă, puternic, acționează rapid și se asociază de obicei diureticelor economisitoare de potasiu. Doza zilnică este de 40-160 mg/zi (1-4 tb/zi), în general una sau două tablete fiind suficiente. În alte cazuri, spironolactona se administrează zilnic, iar furosemidul la două zile.

Pentru monitorizarea eficienței tratamentului diuretic se vor urmări diureza zilnică (ce trebuie să fie de cel puțin 1500 ml pentru a fi eficientă), greutatea corporală. Se urmărește obținerea unei pierderi ponderale de 500 g/zi (dacă pacientul are numai ascită) sau de maximum 1000 g/zi, dacă pacientul are și edeme și ascită. Pe perioada spitalizării se recomandă dozarea la două zile a sodiului și potasiului urinar. Astfel, o eliminare zilnică de sodiu (natriureză) de peste 100 mEq este de bun augur, mai ales cu o eliminare redusă de potasiu (sub jumătate din sodiul eliminat). Doza de diuretic se poate adapta după volumul ascitei, diureza zilnică și pierderea ponderală zilnică.

c) Paracenteza

O alternativă la terapia diuretică o reprezintă *paracenteza terapeutică*. Ea se adresează în general cazurilor cu ascită mare, în tensiune (unde, pentru “uscarea” pacientului, ar fi nevoie de un timp îndelungat) sau cu ascită refractară la terapie (diureza sub 1000 ml/zi în ciuda unei terapii diuretice maxime – 400 mg Spironolactonă + 160 mg Furosemid zilnic) sau la pacienții care nu tolerează doze maxime de diuretic (hipotensiune, diselectrolitemie).

Conform ghidurilor internaționale, paracenteza terapeutică constă în evacuarea completă a ascitei prin paracenteză într-o singură ședință. Pentru a evita hipovolemia, cu hipotensiune și ischemie renală, ce poate apărea după paracenteza masivă, se recomandă administrarea de albumină umană desodată (8 g pentru un litru de ascită evacuată). Dacă nu este disponibilă albumina, volumul de ascită extras nu trebuie să depășească 5 l și se va administra un plasma expander (de tip Dextran 70 - 500 ml).

d) TIPS (trans-jugular intra-hepatic porto-sistemic shunt)

TIPS, descris mai sus, este recomandat în cazul ascitelor refractare (care, la doze maxime de 400 mg spironolactonă/zi+ furosemid 160 mg/zi, nu se poate elimina ascita), sau la pacienții care nu tolerează doze maxime de diuretic (ascită netratabilă). TIPS se poate efectua și la pacienții care dezvoltă hidrotorace în contextul cirozei (mult mai greu de tratat decât ascita).

Algoritmul de tratament al ascitei la pacientul cirotic este după cum urmează:

- Prima măsură este restricția de sare la 5-6,5 g NaCl/zi (nu se mai adaugă sare la gătit) – poate fi suficientă la pacienții cu ascită mică
- La pacienții cu ascită moderată, concomitent cu dieta hiposodată, se începe administrarea de Spironolactonă în doză de 100 mg/zi, care se titrează, dacă este nevoie până la 400 mg/zi.
- Dacă răspunsul este inadecvat se începe administrarea de Furosemid, cu 40 mg/zi, care poate fi titrat până la 160 mg/zi.
- Pe tot parcursul tratamentului diuretic trebuie urmărite greutatea corporală (obiectivul este pierdere ponderală 500 g/zi, sau 1000 g/zi dacă pacientul are și edeme), diureza (pentru a fi eficientă trebuie să fie minimum 1500 ml/24 ore), natriureza și posibilele efecte adverse (hipotensiune, diselectrolitemii, retenție azotată)

- După obținerea răspunsului terapeutic dozele de diuretic pot fi reduse, menținându-se doza minimă care menține pacientul fără ascită sau cu ascită mică.
- În ascitele mari, în tensiune, sau la pacienții cu ascită refractară sau la cei intoleranți la doze mari de diuretic, se recomandă paracenteze evacuatorii de volum mare, în care se încearcă scoaterea întregului volum de ascită, cu administrarea de albumină umană în doză de 8g albumină/litru de ascită extras.
- TIPS este rezervat ascitelor refractare și ascitelor netratabile.

4. Peritonita bacteriană spontană (PBS)

PBS este întâlnită la până 10% din ciroicii spitalizați. Nediagnosticată și netratată prompt are o mortalitate de 90%. De asemenea, supraviețuirea la un an a unui astfel de pacient este în jur de 30%. PBS este definită ca infectarea lichidului de ascită în afara unei afecțiuni tratabile chirurgical (cum ar fi apendicita, colecistita, etc) și a unei manevre invazive (cum ar fi paracenteza exploratorie). PBS se produce prin translocarea germenilor prin peretele intestinal, cel mai frecvent fiind implicate *E. coli*, *Klebsiella*. Se consideră că pacienții cu proteine în lichidul de ascită sub 1,5 g/dL au risc crescut de a dezvolta PBS.

Tabloul clinic nu este zgomotos, cel mai frecvent fiind vorba de apariția encefalopatiei neexplicate, stare generală alterată, eventual disconfort abdominal, subfebrilități, alterarea diurezei și a funcției renale sau agravarea bruscă a evoluției bolii. Mai rar, pot apărea febra, frisonul, dar, uneori, semnele clinice lipsesc complet, mai ales la persoanele tarate.

Diagnosticul se pune pe numărul crescut de leucocite ($> 500/\text{ml}$) sau peste 250 polimorfonucleare/ml în lichidul de ascită sau prin cultura pozitivă. Foarte adesea cultura din ascită este negativă, diagnosticul punându-se pe creșterea celularității.

Tratamentul începe cât mai rapid după diagnostic cu antibioterapie empirică. Se preferă *cefalosporinele injectabile de generația a-III-* a: cefotaxim 2 g la 6-8 ore sau ceftriaxon 1 g la 12 ore i.v. După 48 de ore de la inițierea terapiei se efectuează o paracentză diagnostică. Dacă nu există răspuns terapeutic (scăderea numărului de leucocite, respectiv PMN sub limita diagnostică) se va escala tratamentul la carbapenemi. În cazuri cu o cultură pozitivă din lichidul de ascită, tratamentul va fi condus după antibiogramă. Terapia este în general pentru 7-14 zile.

De un real folos în îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu PBS s-a demonstrat a fi administrarea de albumină umană în doză de 1,5 g/kg în ziua 1, și 1g/kg în ziua 3 de la diagnostic, în special la pacienții cu creatinină $\geq 1 \text{ mg/dL}$, la cei cu semne de insuficiență hepatică severă (Bilirubină $\geq 5 \text{ mg/dL}$).

În ciuda unui tratament corect, mortalitatea poate să ajungă la 50%. În primul an după tratarea PBS, la până la jumătate din cazuri, pot apărea recidive. Având în vedere că recidiva este legată de nivelul scăzut al proteinelor în lichidul de ascită și de gradul de insuficiență hepatocelulară, în cazurile cu predispoziție la reinfecție, se poate face profilaxia reinfecției cu norfloxacină 400 mg/zi sau ciprofloxacină 500 mg/zi timp îndelungat.

5. **Hepatocarcinomul (HCC)**

Hepatocarcinomul este o complicație frecventă la bolnavii cirofici, aproximativ 1/3 din cirofici vor deceda prin cancer hepatic. La rândul lui, HCC hepatic apare în 80-90% din cazuri pe fondul unei ciroze hepatice. Ciroza virală B și C, cât și hemocromatoza favorizează în mod deosebit apariția HCC.

HCC apare în procesul de regenerare hepatică, fiind vorba în general de o boală hepatică cu evoluție îndelungată. Cel mai frecvent este vorba de HCC unicentric, dar se descriu și forme multicentrice sau difuze.

Ținând cont de faptul că HCC este o complicație frecventă a CH, se recomandă ca pacienții cirofici să fie supuși unui program de screening (supraveghere) astfel încât HCC, dacă apare, să fie diagnosticat într-un stadiu util terapeutic. Următoarele categorii de pacienți trebuie supuși programului de screening:

- Cirozele hepatice clasa Child Pugh A și B indiferent de etiologie (virală, alcoolică, autoimună, hemocromatoza, CBP, MASLD).
- Cirozele hepatice clasa Child Pugh C, dacă pacientul este inclus pe lista de transplant hepatic.
- Pacienții cu afectare hepatică severă (F3), inclusiv cei postterapie cu antivirale cu acțiune directă, în funcție de gradul de risc.

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

Diagnosticul HCC se face prin două metode: serologică prin dozarea alfa-fetoproteinei, și imagistică (ecografia, inclusiv ecografia cu contrast-CEUS, computer tomografia și rezonanța magnetică nucleară cu substanță de contrast).

- Alfa fetoproteina (AFP) (valori normale: 10-20 ng/ml) are o sensibilitate sub 60-70%. Valori peste 200 ng/ml sunt considerate patognomonice pentru HCC la pacienții cu risc. Cu toate acestea 2/3 din HCC cu dimensiuni sub 4 cm pot avea valori ale AFP sub 200 ng/ml și aproximativ 20 % din HCC nu produc AFP chiar dacă au dimensiuni mari.

- Ultrasonografia efectuată de un examinator cu experiența și cu un echipament ecografic performant pune în evidență leziunile. Ultrasonografia poate decela leziuni între 3 - 5 cm într-un procent de 85- 95% (Fig. 24.13). În mod obișnuit pe un ficat cirotic, neomogen, un nodul cu dimensiuni în jur de 1 cm (hipo, hiper, izoechogen sau cu ecogenitate mixtă) poate fi mai greu de evidențiat. Odată evidențiat, va beneficia de explorări complementare. Metoda are o sensibilitate de 60-80% în detectarea leziunilor mici (între 1-2 cm). Folosirea contrastului ecografic (CEUS = contrast enhanced ultrasonography) cu ajutorul agenților de contrast de generația a II-a - SonoVue crește performanța ecografiei în caracterizarea nodulilor descoperiți prin ultrasonografie și permite un diagnostic corect la aproximativ 80% din nodulii descoperiți pe ficat cirotic (Fig. 24.14 și 24.15).

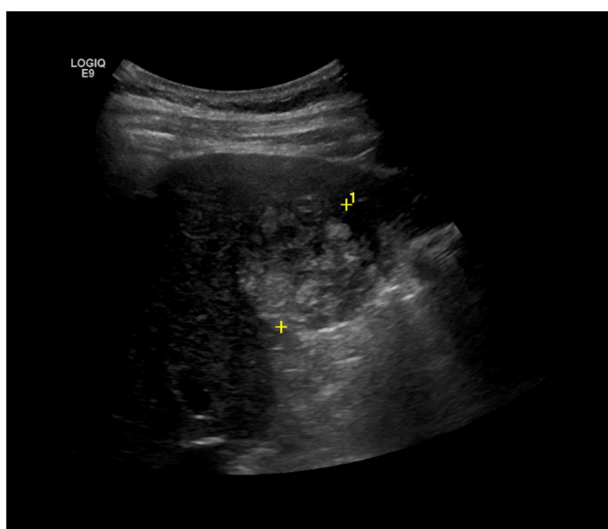


Fig. 24.13. HCC de aproximativ 4 cm la un pacient cunoscut cu ciroză hepatică

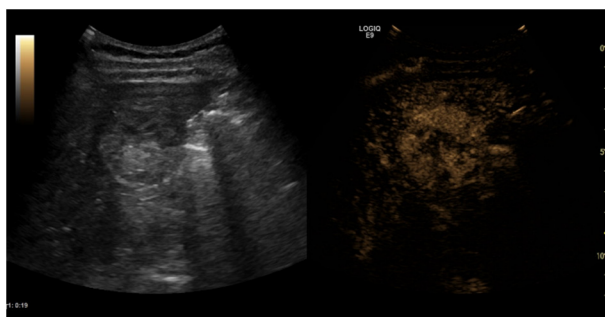


Fig. 24.14. Ecografie cu substanță de contrast. Faza arterială hipercaptare specifică pentru HCC în faza arterială.

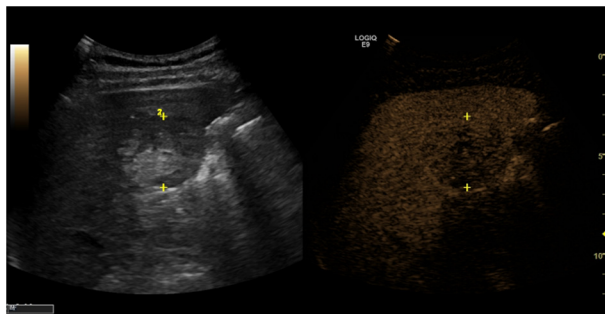


Fig. 24.15. Ecografie cu substanță de contrast. Faza tardivă: wash-out lent specific pentru HCC

- Computer tomografia și Rezonanța magnetică nucleară (RMN) efectuate cu contrast sunt folosite ca metode gold-standard pentru caracterizarea nodulilor hepatici.

- Biopsia din nodul în suspiciunea de HCC se va face doar atunci când criteriile clasice (imagistice +/- AFP) nu au pus diagnosticul. Biopsia echoghidată (sau CT ghidată) se va face cu ac fin (fine needle biopsy = FNA: ace cu diametrul exterior sub 1 mm) sau va fi de tip "core biopsy" (ace având diametrul peste 1 mm). În general CEUS sau CT sau RMN cu contrast lămuresc marea majoritate a leziunilor descoperite pe un ficat cirotic.

În concluzie, pentru screeningul HCC la pacienții cirofici se recomandă examinarea ecografică de către un ecografist cu experiență cu un ecograf performant, la un interval optim, dar nu ideal, de 6 luni, însoțită de determinarea AFP. Orice nodul nou găsit pe un ficat cirotic

trebuie considerat HCC până la proba contrarie. Un eventual nodul găsit la ecografie va fi confirmat prin una din metodele imagistice cu contrast (CEUS, CT sau RMN), iar biopsia este rezervată cazurilor care au rămas neclare până în această etapă. O procedură de screening mai nou intrată în uz este RMN abreviat, cu performanță foarte bună dar mult mai scump decât strategia clasică.

Tratamentul HCC

Odată un HCC diagnosticat, el trebuie stadializat, ținând cont de dimensiuni, metastazare, dar și de funcția hepatică. Astfel, Clasificarea Barcelona este folosită pentru a stratifica pacienții în vederea tratamentului optim. Idealul este ca tratamentul HCC să fie condus de o echipă multidisciplinară din care să facă parte un hepatolog, un chirurg hepatic, un radiolog intervenționist și un oncolog.

Prima opțiune, atunci când este posibil, este *chirurgia de rezecție* (dacă rezerva funcțională hepatică o permite) sau *transplantul hepatic* (care rezolvă atât ciroza cât și HCC-ul). Transplantul este rezervat însă tumorilor mici, fără semne de metastazare sau invazie vasculară.

În cazul în care HCC-ul este inoperabil (tumori mari, pacient cu bilirubină peste 2 mg/dL, cu varice esofagiene) se poate alege *chemoembolizarea* transarterială (TACE) injectând doxorubicină și lipiodol (sau gelspon) prin artera hepatică, pe ramura vasculară corespunzătoare tumorii.

În tumori mici (sub 3-5 cm), se poate face *ablația prin radiofrecvență (RFA) sau prin micro-unde*. Sub ghidaj ecografic sau CT se introduce un ac (electrod) în tumoră. După plasarea corectă a acestuia se pornește curentul de radiofrecvență, respectiv microundele, care vor determina încălzirea și distrucția termică a HCC. O procedură mai veche era *alcoolizarea tumorală percutană ecoghidată* (PEIT). Prin această tehnică, se introduce echoghidat în tumoră un ac spinal prin care se injectează alcool absolut în tumoră, realizând distrucția chimică a acesteia.

În cazurile la care nici una din aceste tehnici nu poate fi utilizată (tumori mari, metastazate sau cu tromboză portală), se indică *terapia antiangiogenică* sau *imunoterapie, terapii paleative*.

6. Sindromul hepato-renal

Insuficiența renală acută (acute kidney injury – AKI) este unul din principalii factori de predicție negativi la pacienții cirofici. AKI are ca și criterii de diagnostic creșterea creatininei serice cu cel puțin 0,3 mg/dL în 48 de ore sau cu $\geq 50\%$ în ultimele 7 zile. La pacientul cirofic AKI recunoaște ca principale cauze, hipovolemia (poate fi indusă de HDS, diaree, abuz de diuretice, paracenteze masive), necroza tubulară acută (în infecții severe, tratament cu medicamente nefrotoxice: aminoglicozide, antiinflamatorii nesteroidiene, substanțe de contrast iodate) și sindromul hepato-renal (SHR-AKI)

SHR-AKI este definit ca o insuficiență renală funcțională care apare la un pacient cu ciroză avansată, cu ascită și insuficiență hepatică severă, în lipsa unor semne de boală renală (proteinurie, hematurie). Principalul mecanism fiziopatologic este vasodilatația splahnică și

sistemică care apare ca rezultat al hiperactivității sistemului nervos simpatic, al perturbării mecanismelor de reglare a sistemelor renină-angiotensină-aldosteron, respectiv vasopresină în contextul insuficienței hepatice severe, care au ca rezultat scăderea volumului sanguin efectiv și în final vasoconstricție și hipoperfuzie renală. Rezultatul este ischemia renală, cu reducerea filtrării glomerulare.

Pentru diagnosticul SHR-AKI trebuie căutate și tratate cauzele menționate de AKI, persistența și agravarea retenției azotate în condițiile unui management corect și al rezolvării cauzelor AKI fiind sugestive pentru diagnostic.

Tratamentul AKI la pacientul cirotic trebuie să fie rapid și energic. Trebuie cautate și tratate cauzele precipitante (infecții, HDS). Dacă este prezentă hipovolemia se va suspenda tratamentul diuretic și se va face reechilibrare volemică folosind albumină și plasma expanderi. Pentru SHR-AKI s-a dovedit eficientă în aproximativ 50% din cazuri asocierea de medicație vasoactivă (Terlipresina sau Noradrenalină) în asociere cu Albumina.

Singura terapie cert eficientă a SHR este transplantul hepatic.

7. Sindromul hepato-pulmonar

Sindromul hepato-pulmonar este o complicație asociată cu ciroza avansată, fiind prezent la până la 30% din pacienții aflați pe listele de transplant. Principalul mecanism fiziopatologic este vasodilatația capilară pulmonară care duce la o oxigenare deficitară a sângelui.

Simptomele sindromului hepato-pulmonar includ dispneea, care devine mai pronunțată în ortostatism (ortodeoxie) și se ameliorează în clinostatism, cianoza periferică asociată în stadiile avansate cu degete hipocrate, și hipoxia. Frecvent pacienții nu au dispnee evidentă, diagnosticul fiind pus de la hipoxia depistată prin pulsoximetrie.

Singurul tratament cu adevărat eficient este transplantul hepatic

După trecerea în revistă a complicațiilor cirozei hepatice și a terapiei lor, observăm ca această boală este marcată de numeroase complicații, ceea ce face ca prognosticul să fie în general rezervat. Acesta este mai bun în cirozele compensate, pentru a deveni rezervat în ciroza decompensată cu varice esofagiene, HCC sau PBS, complicații care întunecă și mai mult prognosticul acestor bolnavi.

Tratamentul cirozei hepatice

Evoluția cirozei hepatice are un caracter progresiv, iar dezorganizarea structurală este ireversibilă, de aceea măsurile terapeutice nu pot realiza vindecarea bolnavului, decât prin înlocuirea ficatului bolnav.

Obiectivele tratamentului sunt:

- Îndepărtarea agentului etiologic (alcool, virus);
- Oprirea evoluției;
- Menținerea stării de compensare și inactivitate a cirozei;
- Prevenirea decompensărilor și a complicațiilor;
- Tratamentul complicațiilor atunci când apar.

Astfel, putem grupa tratamentul cirozei hepatice în cinci grupe:

1. Măsuri de ordin general (igieno-dietetice) – aplicabile tuturor cirozelor indiferent de etiologie.

Repausul este necesar în cirozele decompensate și în cazul apariției complicațiilor. Pacienții cu ciroze compensate își pot desfășura activitatea aproape normal, cu evitarea eforturilor exagerate. Repausul postalimentar în clinostatism poate fi indicat după masa principală.

Alimentația este cvasi-normală la cirotic din punct de vedere al aportului caloric, de proteine, lipide glucide, însă mai dietetic gătit. Nu se recomandă diete extrem de restrictive, în special în ceea ce privește aportul proteic, ținând cont de riscul de malnutriție și sarcopenie la acești pacienți. Alcoolul este interzis în orice formă de ciroză.

Dieta trebuie să aducă 30-45 kcal/kg corp, iar proteinele (1,3-1,5 g /kg corp) să fie ușor absorbabile (provenind de preferință din albuș de ou, lactate, proteine vegetale, carne albă, pește, fructe de mare). Proteinele din carne roșie sunt mai nocive decât cele din produsele lactate, cel mai bine tolerate fiind proteinele de origine vegetală (conțin o cantitate mai mică de metionină și aminoacizi aromatici).

Consumul de lichide nu va depăși 1,5–2 litri/zi.

Consumul de sare va fi redus la 5-6,5 g/zi, ca prim pas al tratamentului la pacienții cu ascită.

2. Tratament etiologic. Tratamentul cirozei hepatice poate fi etiologic, atunci când avem o cauză cunoscută:

În cirozele *de etiologie virală*, se poate administra tratamentul antiviral (Entecavir, sau Tenofovir în etiologia B și asociere de medicamente cu acțiune antivirală directă - DAA în etiologia virală C). În cirozele virale decompensate, PegInterferonul nu se poate utiliza.

În *Ciroza biliară primitivă* și în formele colestatice de ciroză cu alte etiologii se va administra tratament cu acid ursodeoxicolic 10-15 mg/kg corp

În *ciroza autoimună* – corticoterapia sau/și azatioprina (Imuran), dacă există semne de activitate și ciroza este compensată.

3. Tratament patogenic

Corticoterapia. În ciroza autoimună compensată, cu semne de activitate, administrarea de prednison 40 – 60 mg poate duce la ameliorări semnificative. Terapia se continuă apoi cu azatioprina. Tratamentul cu corticoizi poate fi eficient și în cirozele alcoolice, cu hepatită alcoolică acută supraadăugată.

Acidul ursodeoxicolic (10-15 mg/kg corp/zi) este indicat în cirozele biliare primitive, dar poate aduce ameliorări și în cirozele alcoolice și virale cu formă colestatică.

Medicația hepatoprotectoare sau troficele hepatice nu modifică evoluția bolii.

Suplimentările vitaminice își găsesc justificarea în cazul deficitelor. Astfel, vitamina K este puțin eficientă, în schimb vitaminele B6, B12 sunt utile la pacienții cu neuropatie. În anemii megaloblastice se poate administra acid folic.

4. *Tratamentul complicațiilor*, discutat anterior pe larg la fiecare complicație în parte, este baza terapiei acestor pacienți.

5. *Transplantul hepatic* rămâne, în situațiile în care există indicație, terapia care se adresează tuturor fenomenelor și complicațiilor apărute în ciroza hepatică (vezi capitolul dedicat).

De reținut:

- **Ciroza hepatică** este stadiul final al bolilor hepatice cronice, caracterizat prin fibroză extensivă ce duce la distrugerea arhitectonicii hepatice normale, cu tendința de formare a nodulilor de regenerare (care sunt însă lipsiți de vena centrolobulară).

- Cele mai frecvente cauze de ciroză hepatică sunt: virusurile hepatitice B, C, și D, etiologia etanolică, colangita biliară primitivă, hepatita autoimună, MASLD.

- Investigațiile paraclinice necesare pentru diagnosticul de ciroză hepatică sunt teste biologice, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară, evaluarea morfologică (laparoscopia sau biopsia hepatică uneori), evaluarea elastografică.

- Evoluția cirozei hepatice este în general îndelungată, existând inițial o fază compensată (fără ascită sau icter, situație în care ciroza este descoperită adesea întâmplător, la o intervenție chirurgicală sau la necropsie) și apoi faza de decompensare vasculară (ascită, edeme) sau parenchimatoasă (icter), evaluarea rezervei funcționale hepatice putându-se realiza folosind scorurile Child Pugh, MELD sau MELD-Na.

- Apariția complicațiilor este regula în evoluția cirozei hepatice, acestea întunecând prognosticul pacienților. Principalele complicații ce pot apărea sunt: ascita, hemoragia digestivă superioară, peritonita bacteriană spontană, encefalopatia hepatică, hepatocarcinomul (HCC), sindromul hepato-renal și sindromul hepato-pulmonar.

- Ținând cont că HCC este o complicație frecventă, pacienții cirofici trebuie supuși programului de screening, pentru depistarea sa cât mai precoce. Screening-ul se face prin ecografie abdominală și determinarea alfa-fetoproteinei la fiecare 6 luni.

- **Tratamentul igieno-dietetic**, aplicabil tuturor pacienților cirofici include o alimentație cvasi-normală din punct de vedere al aportului caloric, de proteine, lipide glucide, însă mai dietetic gătit. Nu se recomandă diete extrem de restrictive, în special în ceea ce privește aportul proteic, ținând cont de riscul de malnutriție și sarcopenie. Consumul de lichide nu va depăși 1,5–2 litri/zi. Consumul de sare va fi redus la 5-6,5 g/zi, ca prim pas al tratamentului la pacienții cu ascită. Alcoolul este interzis în orice formă de ciroză.

- **Tratamentul etiologic**, atunci când e posibil, este esențial în ciroza hepatică (suprimarea replicării virale în cirozele virale, întreruperea definitivă a consumului de alcool în ciroza alcoolică, etc) deoarece duce la stabilizarea bolii, încetinirea sau chiar oprirea progresiei, ameliorarea clasei Child-Pugh, ameliorarea supraviețuirii.

- **Tratamentul complicațiilor**, atunci când apar, trebuie să fie rapid și energic.

25. TRANSPLANTUL HEPATIC

Definiție

Transplantul hepatic este un tratament curativ pentru insuficiența hepatică acută, pentru ciroza hepatică în stadiu terminal și pentru anumite stadii de hepatocarcinom. Scopul transplantului hepatic este de a prelungi durata și calitatea vieții. Constă în înlocuirea ficatului bolnav cu un ficat sănătos de la un donator în moarte cerebrală, sau cu un fragment de ficat de la un donator viu. La nivel mondial au fost efectuate mai mult de 450.000 de transplante hepatice. În România, până în prezent s-au efectuat >1100 de proceduri de transplant hepatic, aproximativ 200-250 de transplante anual, mult sub nevoi.

Cel mai frecvent tip de transplant hepatic este transplantul de la un donator aflat în moarte cerebrală: *OLT (Ortotopic Liver Transplantation)*. Numărul de transplanturi de la donatori vii (living related transplantation) a crescut în ultima perioadă din cauza deficitului de donatori în moarte cerebrală.

Indicațiile transplantului hepatic

Principalele indicații pentru transplant hepatic sunt reprezentate de bolile care duc la insuficiență hepatică acută, cirozele hepatice de diverse etiologii, precum și cazuri selecționate de afecțiuni maligne

1. Insuficiența hepatică acută determinată de:

- hepatite acute virale: hepatita acută A – rareori, hepatita acută B, suprainfecția HDV la un pacient cu hepatopatie cronică HBV, hepatita acută E (formele fulminante fiind mai frecvente la gravide)

- postmedicamentoase: paracetamol, izoniazida, tetraciclina, cocaina etc. Hepatita acută indusă de consumul de doze mari de paracetamol (peste 10 g) induce insuficiență hepatică ireversibilă, al cărei singur tratament este transplantul.

- hepatita acută autoimună
- sindrom HELLP – steatoza hepatică acută din sarcină
- intoxicația cu ciuperci (*Amanita phalloides*)
- boala Wilson – rareori debutul poate fi cu hepatită acută fulminantă
- sindrom Budd-Chiari acut (tromboză de vene suprahepatice)
- hepatita acută alcoolică (cazuri selecționate, care nu răspund la corticoterapie)

2. Ciroza hepatică în stadiul terminal de diverse cauze (virală, etanolică, autoimună, ficat gras asociat disfuncției metabolice, ciroza biliară primitivă, boala Wilson, hemocromatoza, glicogenoze, deficit de alfa 1 antitripsină, ciroza criptogenetică, etc).

Situațiile care impun transplantul hepatic la pacienții cu ciroză sunt: encefalopatia hepatică ireversibilă, ascita refractară la diuretice, peritonita bacteriană spontană, sângerarea

variceală repetată, necontrolabilă endoscopic, sindromul hepato-renal, coagulopatia severă, hipoalbuminemia și hiperbilirubinemia severă.

3. Boli maligne. În aceste cazuri indicațiile sunt limitate, fiind condiționate de lipsa metastazelor și a invaziei vasculare

- Carcinom fibrolamelar
- Hepatocarcinom – criteriile Milano (cu o singură tumoră de maximum 5 cm sau maximum trei tumori de cel mult 3 cm fiecare, fără invazie macrovasculară și fără metastaze)
- Hemangioendoteliom epitelioid
- Pacienții cu colangită sclerozantă primitivă și colangiocarcinom – conform criteriilor Mayo: colangiocarcinom perihilar nerezecabil <3 cm, după chimioterapie neoadjuvantă, în lipsa determinărilor secundare intra și extrahepatice.

4. Alte indicații sunt reprezentate de: Sindrom Budd-Chiari non-malign, boala polichistică hepatică, amiloidoza familială, atrezie biliară etc.

Contraindicațiile transplantului hepatic

Contraindicațiile absolute sunt reprezentate de:

- Sepsis sau infecții active necontrolate cu excepția celor ale sistemului hepato-biliar.
- Insuficiență multiplă de organe și sisteme
- Moarte cerebrală sau herniere cerebrală în cazul pacienților cu insuficiență hepatică acută
- Afecțiuni cardio-respiratorii severe, cu hipertensiune pulmonară severă
- Dependență de activă de alcool, droguri. Pentru realizarea transplantului este necesară o perioadă de sevraj de minimum 6 luni.
- Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)
- Afecțiuni maligne extrahepatice
- Incapacitatea de a respecta regimul medical, noncompliance
- Lipsa suportului psiho-social și economic minim care să asigure legătura și vizitele periodice ale pacientului în centrul de transplant.

Contraindicații relative

- Vârsta avansată, în general peste 65-70 de ani
- Afecțiuni cardio-vasculare: valvulopatii severe, insuficiență cardiacă NYHA II, hipertensiune pulmonară moderată, șunturi intracardiace dreapta-stânga
- Infecția HIV
- Infecția acută SARS COV2
- Tromboză extensivă de venă portă și/sau venă mezenterică superioară
- Afecțiuni metastatice intrahepatice

Listarea și evaluarea pacienților pe lista de așteptare pentru transplant

Transplantul hepatic, ca și orice alt transplant de organ, se face în ordinea cronologică a înscrierii pe listele de așteptare ale centrelor de transplant, cu excepția urgențelor, care pot fi prioritizate în funcție de riscul vital și de disponibilitatea organelor transplantabile.

În cazul pacienților cu ciroză hepatică decompensată, ei pot fi plasați pe lista de așteptare pentru transplant dacă scorul lor Child-Pugh este mai mare de 7 (Clasa B), dar trebuie să fie listați pe dacă scorul Child-Pugh este mai mare de 10 .

Odată ce se stabilește că un pacient trebuie plasat pe lista de așteptare pentru OLT, începe o evaluare clinico-biologică și imagistică extensivă pentru identificarea eventualelor contraindicații ale transplantului. Sunt foarte importante și evaluarea condițiilor socio-economice în care trăiește pacientul, precum și a factorilor psihologici. Pacientul trebuie să fie pe deplin conștient de faptul că decizia de tratament a fost luată și trebuie să dea consimțământul informat pentru transplant. Testarea psihologică este obligatorie pentru a confirma capacitate pacientului de a urma terapia post-transplant și impactul psihologic pe care îl poate avea.

Pacienții propuși pentru transplant hepatic trebuie să fie supuși unei evaluări cardiologice și pneumologice minuțioase (ECG, ecografie cardiacă, +/- angiografie coronariană), radiografie pulmonară, funcția respiratorie, evaluarea gradului de hipertensiune pulmonară (dacă există).

Evaluarea hepatologică trebuie să includă teste biologice: Ag HBs, Ac anti-HCV, anticorpi împotriva virusului citomegalic, ecografie hepatică în scală gri și Doppler hepatic. Este necesară efectuarea unui CT sau RMN hepatic pentru evaluarea volumetrică a lojei hepatice, dar și pentru diagnosticul unui eventual hepatocarcinom.

Pacienții aflați pe lista de așteptare trebuie evaluați lunar de către hepatolog. Evaluarea finală va avea loc cu câteva ore înainte de OLT, ținând cont de opțiunile moderne de conservare a ficatului care permit prezervarea calității grefei pentru perioade de 12 până la 16 ore după colectare.

Cu câteva ore înainte de transplant, primitorii sunt supuși unui examen clinic și biologic amănunțit și se notează modificările care au avut loc de la ultima examinare.

Evaluarea donatorului

Donatorii de organe sunt persoanele aflate în moarte cerebrală (post accidente rutiere, accident vascular cerebral grav) stabilită printr-o serie de teste neurologice complexe și prin lipsa repetată a activității cerebrale pe EEG. Legislația română în vigoare privind transplantul reglementează că donarea de organe poate fi făcută doar cu acceptul scris al aparținătorilor cei mai apropiați sau dacă există documentată legal opțiunea persoanei de a deveni donator de organe. În afara stabilirii diagnosticului de moarte cerebrală, potențialul donator trebuie evaluat în ceea ce privește statusul infecțios și o eventuală afectare hepatică (de exemplu pentru prezența steatozei severe cu leziuni de fibroză – care fac impropriu grefonul pentru a fi transplantat)

Cea mai importantă cerință în cazul transplantului hepatic este să existe compatibilitate în sistemul ABO. O altă necesitate este aceea a compatibilității ca dimensiuni a ficatului donat cu talia receptorului. În cazul unui grefon mare și un receptor de talie mică, se poate face transplantarea doar a unui lob hepatic - *“split liver transplantation”* – celălalt lob putând fi transplantat unui copil.

Datorită unui număr scăzut de donatori cadaverici și a numărului crescând de primitori de pe lista de așteptare, a apărut un nou tip de transplant: *“living related transplantation”* - donarea unui lob hepatic, de obicei cel stâng, de la un donator viu. Este vorba, în genere, de donarea de la un părinte la copil sau între rude de gradul I și II.

Tehnica transplantului

De îndată ce se prezintă un potențial donator în moarte cerebrală, după obținerea consimțământului pentru donație din partea familiei, echipa de prelevare se deplasează la locația donatorului și extrage organele selectate în condiții stricte de asepsie chirurgicală. Grefonul hepatic este acoperit cu gheață și conservat folosind o soluție de conservare (soluție Wisconsin), fiind transportat la locul unde va avea loc transplantul într-o ladă frigorifică.

Între timp, echipa de transplant anunță primitorul și realizează evaluarea finală a acestuia. Ficatul poate fi preservat în bune condiții până la 12-16 ore. Echipa de transplant explantează ficatul primitorului în timpul unei perioade anhepatice de câteva minute folosind o pompă venoasă de circulație extracorporeală. După ce ficatul donat este pregătit (preparare anastomozelor vasculare, a căii biliare principale) acesta este folosit pentru a înlocui ficatul bolnav explantat (OLT). Chirurgul va reface anastomozele vasculare cu vena cavă inferioară, cu vena portă și artera hepatică, precum și anastomoza biliară (coledociană termino-terminală sau anastomoză coledoco-jejunală).

Durata unei intervenții chirurgicale de transplant hepatic este de 3-7 ore, și depinde de situația anatomică locală a receptorului, dar și de experiența echipei chirurgicale. După intervenție, pacientul transplantat este monitorizat în compartimentul de terapie intensivă, unde sunt respectate condiții stricte de antisepsie, pentru a evita infecțiile intraspitalicești la un pacient care va fi imunodeprimat prin terapia posttransplant.

Medicația post-transplant

Administrarea medicației post-transplant are ca scop evitarea rejetului acut sau cronic al ficatului transplantat (asocierea corticoterapiei cu unul sau mai multe imunosupresoare) și de combatere a posibilelor infecții ale grefei. În general, medicația imunosupresoare standard include:

- *Corticosteroizi* - imediat posttransplant, ca terapie de atac, dozele fiind apoi scăzute progresiv
- *Inhibitori de calcineurină* (ciclosporina, tacrolimus) - care pot fi dozate plasmatic, se folosesc și ca tratament de atac și pentru întreținere
- *Antimetaboliți* (azatioprina și mycophenolatul de mofetil) – se folosesc ca medicație de întreținere

- *Inhibitori mTOR* (sirolimus și everolimus) – ca tratament de întreținere

Schemele de tratament pentru întreținere sunt standardizate și includ utilizarea tacrolimusului cu sau fără steroizi, cu sau fără mycophenolatul de mofetil sau inhibitori mTor.

Complicațiile posttransplant

Complicațiile precoce pot fi consecința unor deficiențe tehnice ale procedurii (hemoragia, tromboza/stenoza de artera hepatică, tromboza/stenoza venă portă, stenoza biliară respectiv fistula biliară) sau a unor deficiențe ale grefei (disfuncția grefei, rejetul) .

Semnele clinice ale *rejetului acut* sunt astenia, febra, dureri în hipocondrul drept, icterul, iar semnele biologice precoce sunt creșterea transaminazelor, și apariția colestazei. Confirmarea se face prin biopsie hepatică.

Complicațiile tardive cel mai des întâlnite sunt

- *Rejetul cronic*, care apare de obicei la mai mult de 6 luni post-transplant. Cauzele pot fi o dozare inadecvată a medicației imunosupresoare, ischemia hepatică prin tromboză parțială a arterei hepatice, infecția cu virus citomegalic. Confirmarea diagnostică se face prin biopsie hepatică.

- *Apariția/recidiva neoplasmelor*. Riscul de apariție a neoplasmelor extrahepatice de novo este de 2-4 ori mai mare la pacienții transplantați comparativ cu populația generală de aceeași vârstă și sex. Dintre acestea, cele mai frecvente sunt cancerul cutanat, urmate de bolile limfoproliferative.

- *Complicații metabolice* (hipertensiunea arterială, diabet zaharat, boala coronariană ischemică, hiperlipidemia, insuficiența renală cronică), legate în principal de efectele secundare ale corticoterapiei și tratamentului imunosupresor.

- *Infecțiile postransplant (bacteriene, virale, fungice)*. În primele săptămâni post-transplant, în absența unei profilaxii antivirale, poate apărea reactivarea infecției herpetice (orală sau genitală), a infecției cu Cytomegalovirus sau a infecției cu virus varicelo-zosterian.

- *Recurența afecțiunii inițiale posttransplant* (în cazul infecției cu virus B sau C, în hepatite autoimune, colangita biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă, hepatocarcinom, ciroza alcoolică și a MASLD. În cazul infecției HBV, în lipsa tratamentului infecția este regula. Se recomandă administrarea de imunoglobuline specifice HBV a la longue. În cazul infecției HCV, terapia cu agenți antivirali direcți este extrem de eficientă, cu rate de vindecare peste 90%. Înainte ca această medicație să fie disponibilă reinfectia grefei era regula, cu evoluție rapidă spre ciroză, în decurs de 4-5 ani.

Cu toate aceste complicații, **supraviețuirea post-transplant hepatic**, în centre cu experiență, este de aproximativ 90% la un an și de 80-85% la 5 ani, cu o calitate a vieții mult îmbunătățită și cu niște costuri acceptabile.

De reținut

- Transplantul hepatic este singurul tratament curativ al insuficienței hepatice cronice din ciroza hepatică, în unele cazuri de insuficiență acută, precum și în unele cazuri de hepatocarcinom.

- Procedura de transplant presupune înlocuirea ficatului bolnav cu un ficat sănătos de la un donator aflat în moarte cerebrală (cel mai frecvent efectuat), sau cu un fragment de ficat de la un donator viu, rudă apropiată (procedură cu un anumit grad de risc pentru donator).
- Compatibilitatea donator-primitor implică compatibilitatea sanguină în sistem A,B,0 și compatibilitatea de volum a organului transplantat.
- Post-transplant, pacientul trebuie să urmeze tratament imunosupresiv de lungă durată pentru evitarea rejecției.
- la pacienții la care etiologia cirozei a fost infecția cronică cu virusuri hepatitice, este obligatorie posttransplant menținerea supresiei virale (HBV) sau eradicarea infecției (HCV), în caz contrar suprainfecția gresei cu evoluție rapidă spre ciroză este regula.

26. INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE ȘI ULTRASONOGRAFIE

Introducere: de la CAD la inteligență artificială (IA)

În ultimul deceniu, medicina modernă a fost martora unei tranziții importante: de la *Computer Assisted Diagnosis (CAD)* către *Inteligență Artificială (IA)*. În ecografie, CAD a fost utilizat încă de acum peste 10 ani, în special pentru **cuantificarea steatozei hepatice**. Ulterior, tehnologia a fost extinsă și la evaluarea leziunilor hepatice circumscrise, prin intermediul **ecografiei cu substanță de contrast (CEUS)**. Un exemplu timpuriu al grupului de la Timișoara - în 2013 a fost publicată o lucrare despre utilizarea CAD pentru cuantificarea steatozei hepatice, marcând începutul acestei direcții de cercetare.

Apariția și expansiunea conceptului de IA. Termenul de „Inteligență Artificială” a început să fie folosit intens în imagistica medicală începând cu aproximativ 7-8 ani în urmă, fiind popularizat la evenimente internaționale precum Congresul European de Radiologie de la Viena. În ultimii trei-patru ani, dezvoltările din acest domeniu s-au accelerat considerabil, numărul de publicații explodând pur și simplu.

IA a devenit un subiect central în cercetare și practică medicală, iar aplicațiile sale în gastroenterologie, hepatologie și imagistică sunt din ce în ce mai variate.

Aplicații ale inteligenței artificiale

1. Aplicații ale IA în Endoscopie și Gastroenterologie

a. Colonoscopie și screeningul cancerului colorectal

- Studii publicate deja în 2022 au demonstrat că **IA folosită la colonoscopie reduce rata de omisiune a adenoamelor (polipilor colonici)** cu aproape 50%, comparativ cu colonoscopia standard.
- **IA ajută la detecția polipilor colonici**, ceea ce duce la un screening mult mai eficient al cancerului de colon. IA este utilizată și pentru planificarea colonoscopiilor de screening la diverse categorii de pacienți, dar și pentru redactarea rezultatelor la colonoscopie.
- **Predicția remisiunii în rectocolita ulcero-hemoragică.**

b. Endoscopie digestivă superioară

- IA este folosită pentru
 - **Detecția leziunilor endoscopice din stomac;**
 - **Diferențierea ulcerelor benigne de cele maligne;**
 - **Diagnosticarea gastritei atrofice;**
 - **Diagnosticul endoscopic de metaplazie intestinală.**

- Există în acest moment deja ***o poziție oficială a ESGE (Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală)*** care susține integrarea IA în endoscopie, pentru eficientizarea evaluării endoscopice și creșterea performanței.
- În afară de utilizarea IA în endoscopie, această metodă poate fi utilizată în gastroenterologie pentru ***predicția mortalității în pancreatita acută, pentru diagnosticul de cancer pancreatic, pentru îmbunătățirea diagnosticului de apendicită acută, etc.***

2. Aplicații ale IA în Hepatologie

a. Pentru diagnosticarea MASLD (disfuncția metabolică asociată ficatului steatotic);

b. Diagnostic morfopatologic al MASH

- IA este utilizată în analiza histologică pentru ***diagnosticul steatohepatitei asociate disfuncției metabolice (MASH)***. O meta-analiză publicată în 2023 confirmă utilitatea IA în identificarea modificărilor histologice subtile.

c. Evaluarea prognosticului în bolile hepatice

- IA este utilizată pentru a estima evoluția pacienților cu:
 - ***MASLD (disfuncția metabolică asociată ficatului steatotic);***
 - ***Evaluarea evolutivității bolii la pacienții cu hepatopatie cu virus hepatic B;***
 - ***Ciroză și hipertensiune portală;***
 - ***Riscului de rupere a varicelor esofagiene;***
 - ***Diagnosticul și prognosticul hepatocarcinomului (HCC).***

3. Aplicații ale IA în Ultrasonografie

a. Cuantificarea steatozei hepatice

- Un articol publicat în 2022 prezintă IA ca un instrument eficient pentru ***detectia și cuantificarea automată a steatozei*** hepatice pe imagini ecografice.

b. Diagnosticul diferențial al leziunilor hepatice focale, atât în ecografia standard, dar și în ecografia cu contrast (CEUS). Se fac eforturi deosebite pentru a integra în aparatele ecografice performante module de detecție automată a leziunilor hepatice, dar și de caracterizare a acestor leziuni, utilizând pentru aceasta IA.

c. Diagnosticul ecografic al patologiei vezicii biliare

- IA este utilizată pentru evaluarea imagistică a vezicii biliare, cu rezultate promițătoare, conform unui articol publicat în 2023

d. Terapia ghidată imagistic a leziunilor hepatice

- IA joacă un rol emergent în ***ghidarea terapiei percutane prin ecografie***, inclusiv prin ***integrarea realității virtuale pentru antrenamentul ecografistului.***

Trebuie subliniat că IA este folosită foarte mult la ora actuală în imagistica medicală, pentru diverse patologii, ușurând munca medicului radiolog.

Perspective etice ale IA

Un studiu din *Scientific Reports* (2022) a analizat percepțiile legate de IA. **62,5% dintre pacienții gastroenteroogici** erau familiarizați cu IA. Atât pacienții cât și medicii gastroenterologi consideră că IA va *îmbunătăți calitatea îngrijirii medicale; va reduce timpii de așteptare ai pacientului; va accelera diagnosticul și terapia bolii.*

Îngrijorarea principală a pacienților este *pierderea contactului personal cu medicul*, odată cu dezvoltarea IA. O altă problemă ridicată este *ceea a responsabilității la un caz medical*, care va continua să aparțină medicului.

Ceea ce este cert în acest moment este că utilizând IA, diagnosticul realizat de medicul începător crește în performanță, apropiindu-se de cel al medicului cu experiență, iar aceasta reprezintă un pas important în practica medicală. Efectele IA pentru evoluția medicului începător, pe termen lung, vor trebui evaluate.

Posibil viitor: ChatGPT în medicină?

Se deschide o nouă posibilitate: **utilizarea modelelor de limbaj, precum ChatGPT**, în redactarea de articole științifice, elaborarea protocoalelor clinice și instruirea medicală.

Concluzie (provocatoare)

IA nu este un moft. Este un **instrument revoluționar** care transformă modul în care învățăm, diagnosticăm și tratăm. IA nu este un instrument pentru viitor, ci se folosește deja în practica medicală în unele domenii (precum în endoscopie pentru detecția de polipi). Ne rămâne doar să **înțelegem, să validăm și să integrăm** aceste tehnologii în practica noastră clinică de zi cu zi.

Bibliografie selectivă

1. Chandrasekhara V, Elmunzer BJ, Khasab MA, Muthusamy VR, Gheorghe C (Eds.). Endoscopie gastrointestinală clinică, ediția a treia. Editura Hipocrate, Bucuresti2022.
2. Feather A, Randall D, Waterhouse M (Eds.) Kumar și Clark - Medicină Clinică. Azamfirei L, Buzoianu Ad, Gheonea DI – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 10-a, Editura Hipocrate, București, 2021
3. Lawrence PF - Chirurgie generală și specialități chirurgicale. Crețu O, Jinga V, Scripcariu V – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 6-a, Editura Hipocrate, București, 2021
4. Sporea I, Danila M (Eds.) Manual de explorări în gastroenterologie și hepatologie. Editura „Victor Babeș” Timișoara, 2019.
5. Sporea I, Popescu A, Puiu S, Cela D, Saraci B, Grgurevic I, Brkljacic B, Nurnberg D (Eds.). Integrating Ultrasound in Clinical Practice. A collective book of the European WFUMB Centers of Education. Editura „Victor Babeș” Timișoara 2025. free download: https://www.umft.ro/wp-content/uploads/2025/03/Integrating-Ultrasound-into-Clinical-Practice_editura_e-book_2025.pdf
6. Trifan A, Gheorghe G, Dumitrașcu D, Diculescu D, Gheorghe L, Sporea I, Tanțău M, Ciurea T (Eds.). Gastroenterologie și hepatologie clinică. Ediție revizuită și completată. Editura Medicală București, 2023.