Actualizat 1.03.2011

IOAN SPOREA ADRIAN GOLDIȘ

CURS DE GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA

CLINICA DE GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE

PROF. DR. IOAN SPOREA, ȘEFUL CLINICII DE GASTROENTEROLOGIE
CONF. DR. ADRIAN GOLDIS

CUPRINS

I.GASTROENTEROLOGIE

1.Boala de reflux gastro-esofagian
2.Tulburarile motorii esofagiene
2.Neoplasmul esofagian
3.Gastrita cronica
4.Ulcerul gastric si ulcerul duodenal
5.Dispepsia functionala
6.Cancerul gastric
7.Bolile inflamatorii intestinale
8.Colonul iritabil
9.Cancerul de colon
10.Boala celiaca
11.Deficitul de dizaharidaze
12.Sindromul de malabsorbtie
13.Pancreatita cronica
14.Litiaza biliara

II.HEPATOLOGIE

1.Hepatitele cronice virale
2.Hepatita autoimuna
3.Steatohepatita nonalcoolica (NASH)
4.Ficatul alcoolic
5.Cirozele hepatice
6. Bolile hepatice prin mecanism imunologic
7.Bolile hepatice metabolice ereditare
8.Transplantul hepatic

REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN

Def initie.

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) cuprinde totalitatea simptomelor produse de refluxul continutului gastric în esofag. **Refluxul gastro-esofagian** (RGE) reprezinta fenomenul de pasaj al continutului gastric în esofag, fenomen fiziologic, care devine patologic c nd mecanismele antireflux sunt depasite. **Esofagita de reflux** (ER) vizeaza leziunile esofagiene induse de RGE, nefiind întâlnita în toate cazurile de RGE patologic. BRGE este o entitate clinica relativ frecventa în practica clinica si are un tablou simptomatic adesea polimorf .

Prevalenta

ER este de ~ 4% în populatia generala, crescând o data cu vârsta. Tendinta actuala este de sporire a acesteia.

Etiopatogenie

Se descriu doua mari cauze care determina ineficienta mecanismului antireflux:

A. Cauze de ordin fiziologic

1. Scaderea presiunii sfincterului esofagian inferior (SEI). În conditii normale, presiunea SEI este de 20 – 25 mmHg si nu dispare dec t în momentul deglutitiei. RGE apare fie c nd SEI se relaxeaza tranzitoriu în afara deglutitiei, fie c nd presiunea bazala a SEI scade sub 6 mmHg, permit nd trecerea continutului gastric în esofag.

Presiunea SEI poate fi redusa de factori medicamentosi (anticolinergice, aminofilina, nitriti, benzodiazepine, blocanti ai canalelor de calciu), alimentari (ciocolata, grasimi, ceapa, citrice, suc de rosii, produse mentolate), cafeaua (prin derivati xantinici), fumatul, alcoolul (creste si secretia gastrica acida),

2. Scaderea motilitatii gastrice cu înt rzierea golirii gastrice.
3. Afectarea clearance-ului esofagian de continutul gastric acid r efluat. Acest clearance împreuna cu saliva înghitita au rol de a tampona acidul refluat.

B. Cauze de ordin mecanic

1. Hernia hiatala. Produce o scadere a tonusului SEI care favorizeaza refluxul.
2. Cresterea presiunii intraabdominale. Duce la largirea hiatusului diafragmatic, explic nd aparitia RGE la gravide, obezi, pacienti cu tumori abdominale gigante sau ascita.
3. Largirea unghiului His. Acest unghi dintre esofag si stomac este de obicei foarte ascutit, av nd rolul unei supape la intrarea în stomac. La obezi el se largeste si îsi pierde rolul fiziologic.
4. Relaxarea pensei diafragmatice. Aceasta pensa este formata de diafragmul crural, fiind canalul muscular prin care esofagul trece din torace în abdomen. Relaxarea se produce c nd creste presiunea

intraabdominala (vezi 2) sau volumul cavitatii toracice (emfizem).
5. Sclerodermia. Tulburarile motorii esofagiene se datoresc proceselor de fibroza si atrofie a musculaturii netede, asa-zisul “esofag de sticla”.
Dezvoltarea si severitatea esofagitei de reflux sunt conditionate de prezenta a 3 conditii:
- cresterea frecventei refluxului;
- cresterea duratei refluxului;
- efectul agresiv al continutului gastric pe mucoasa esofagiana.

Tabloul clinic
Este relativ tipic, traducându-se prin ***regurgitatii acide*** sau ***pirozis*** cu caracter continuu sau discontinuu. Simptomele pot fi doar ocazionale, dar uneori cvasipermanente.
Durerea retrosternala sau disfagia sunt destul de rare. Prezenta acestor doua ultime simptome trebuie sa ne faca sa ne g ndim eventual la o patologie mai severa. Mai rar, în formele atipice, simptomele pot mima o patologie cardiaca cu durere de tip anginos sau declansarea unor crize astmatice.
Pirozisul este senzatia de arsura retrosternala ce urca spre g t. Este accentuat de manevre ce cresc presiunea intraabdominala (aplecarea înainte, ridicarea de greutati, culcare imediat dupa masa), fiind însotit uneori si de ***regurgitatii acide*** . Daca incompetenta SEI este majora, se pot regurgita si alimente.
Durerea retrosternala pune deseori probleme de diagnostic diferential cu patologia cardiaca. Poate aparea izolat, neînsotind pirozisul, predominant la ingestia de alimente iritante. ***Odinofagia*** (deglutitia dureroasa) apare în cazul contractiei spastice a SEI. ***Disfagia*** – deglutitia dificila.
Simptomele respiratorii (sufocare, dispnee nocturna, crize de astm) sau ***ORL*** (laringita, parestezii faringiene, disfonie) sunt datorate regurgitatiei continutului acid refluat si al aspiratiei.

Explorari paraclinice
Investigatiile necesare pentru evaluarea refluxului gastroesofagian vor cuprinde: esogastroscopia, bariu pasaj, ph-metria si manometria esofagiana. Pe care din aceste teste sa le facem si c nd? În încercarea de a nu fi prea invazivi, dar dorind sa nu scapam leziuni grave, este destul de dificil a decide mijloacele de diagnostic.
Endoscopia digestiva superioara. În prezenta unor simptome esofagiene suparatoare, persistente (dar mai ales c nd avem durerea sau disfagia), se va efectua ***eso-gastroscopia*** . Ea va releva eventualele leziuni esofagiene (esofagita, stenoza) sau le va exclude. Va pune în evidenta totodata o leziune gastro-duodenala asociata sau chiar cauzatoare de simptome. Prezenta unei hernii hiatale poate fi evidentiata. Tot prin endoscopie o leziune descoperita poate fi biopsiata (punerea în evidenta a unui epiteliu Barrett). Consecinta cea mai tipica a refluxului

gastroesofagian este esofagita de reflux care reprezinta o lezare (denudare) a mucoasei esofagiene, sub efectul refluxului acid sau alcalin.
Severitatea leziunilor endoscopice se apreciaza prin clisificarea Los Angeles
Conform acestei clasificari esofagita poate avea mai multe grade (A-D):
A) Una sau mai multe zone de pierdere de substanta mai mici de 5 mm.
B) Cel putin o pierdere de substanta mai mare de 5 mm, dar neconfluenta.
C) Cel putin o pierdere de substanta extinsa între 3 sau 4 pliuri de mucoasa, dar necircumferentiala.
D) Pierdere de substanta circumferentiala.

Ph-metria esofagiana cu o durata de 24 de ore (de obicei ambulatorie), este foarte utila pentru a descoperi durata refluxului, timpul petrecut de esofagul inferior la un pH sub 4 (acid). Foloseste totodata la corelarea dintre simptomele clinice si pH -ul acid, sau coreleaza simptomele atipice (dureri presternale, crize astmatice) cu refluxul. Impedimentele sunt legate de pretul aparatului si de accesibilitatea lui destul de redusa.

Manometria esofagiana cuplata de obicei cu ph-metria esofagiana permite decelarea fina a tulburarilor motorii esofagiene si eventual cuplarea lor cu simptomele clinice.

Bariu pasajul este o metoda mai veche, cu o utilitate discutabila în aceasta afectiune, poate evidentia tulburarile motorii esofagiene (acalazia, spasmul difuz esofagian), o eventuala stenoza esofagiana, o hernie hiatala (în pozitie Trendelenburg). Evidentierea leziunilor de esofagita nu este posibila, deci examinarea are valoare foarte limitata.

Diagnostic

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul bolii, este unul clinic, dar trebuie confirmat paraclinic. Avem doua situatii deosebite: diferentierea între refluxul gastroesofagian ca generator de disconfort si esofagita de reflux ca o consecinta a refluxului. La majoritatea pacientilor care au reflux esofagian ocazional, explorarile nu vor arata leziuni. În caz de reflux persistent (permanent), leziunile morfologice esofagiene vor exista.

Diagnostic diferential

A. Cu boli digestive:

- ulcerul gastroduodenal are simptom tipic durerea epigastrica; prezenta pirozisului indica concomitenta unui reflux acid;
- diferentierea intre refluxul acid si cel alcalin (mai ales postcolecistectomie), c nd apare si gustul amar matinal sau cvasipermanent;
- diverticolul esofagian, aclazia, ulcerul esofagian, cancerul esofagian. În fata oricarei disfagii, mai ales la v rstnic (dar nu obligatoriu), sau a unei odinofagii (durere intensa în timpul înghitirii), trebuie sa ne g ndim la un eventual neoplasm esofagian si sa efectuam o endoscopie diagnostica obligatorie (atentie: bariu pasajul poate duce la erori de

diagnostic).
B. Cu boli nedigestive:
- durerea retrosternala sau toracica va fi deosebita de o durere cardiaca (EKG-ul sau proba de efort sunt necesare; în caz de dubiu coronarografia este utila)
- criza de astm bronsic poate fi declansata uneori de refluxul acid, de aceea corelarea crizelor cu ph-metria poate fi utila pentru terapie; problema este adesea importanta la copil.

Evolutie, complicatii
Evolutia este de lunga durata cu perioade bune si mai putin bune, ce tin în general de alimentatie, stilul de viata. Majoritatea cazurilor la noi sunt usoare, neinvalidizante. Probabil, tipul de alimentatie rom nesc, este putin agresiv esofagian. Patrunderea alimentatiei de tip occidental (Coca-Cola, suc concentrat de portocale etc.) va schimba în mod sigur si situatia de la noi.
Complicatiile ce apar în boala de reflux sunt:
- *esofagita de reflux* , în diverse grade, merg nd p na la *ulcerul esofagian* si *stenoza esofagiana* (situatii exceptional de rare la noi, unde predomina esofagita de grad A si B în clasificarea Los Angeles)
- ***epiteliul Barrett*** (endobrahiesofagul) este o metaplazie epiteliala cilindrica a mucoasei malpighiene normale, ca o consecinta, a vindecarii bolii de reflux, dupa expunerea la acid, si reprezinta o conditie premaligna pentru cancerul esofagian. Endoscopic, mucoasa Barrett metaplazica apare rosie, spre deosebire de mucoasa roz – esofagiana. Topografic, poate fi circular, sub forma de limbi sau de insule.
Se descriu doua forme de esofag Barrett: a) lung – este prezent mai mult de 3 cm deasupra jonctiunii esogastrice; b) scurt – este situat în primii 2 – 3 cm deasupra jonctiunii esogastrice. Diagnosticul de certitudine este histopatologic – metaplazie de tip intestinal.
Din anul 2004 exista o noua clasificare a epiteliului Barrett - **clasificarea Praga** .In aceasta clasificare exista doi 2 parametrii :Barrett-ul **c**ircumferential si Barrett-ul **m**axim (**c** si **m**, ambele în centimetrii).
Problema esentiala a esofagului Barrett este riscul sau crescut de malignizare, de 30 – 125 de ori mai mare decât la restul populatiei; în medie, se cancerizeaza anual unul din 125 de subiecti cu esofag Barrett.
Conduita terapeutica în vederea depistarii precoce a aparitiei malignizarii esofagului Barrett se face în functie de aspectul histologic:
- metaplazie de tip intestinal, fara displazie – tratament medical cu supraveghere endoscopica si biopsie la 2 ani;
- displazie de grad scazut – tratament medical si supraveghere anuala cu biopsii;
- displazie de grad înalt – tratament chirurgical sau endoscopic. Daca nu, atunci tratament medical, cu biopsii seriate la 3 – 6

luni.
- *hemoragia digestiva superioara* (hematemeza si/sau melena) este o complicatie rara. De obicei apare sub forma de melena, caci hemoragiile sunt usoare sau moderate, produse de ulcer sau esofagita severa.

Tratament
A. Igieno-dietetic . O mare parte din cazuri se rezolva prin masuri dietetice sustinute. Aceste masuri ar fi:
- restrictii dietare *:* evitarea unor mese voluminoase, evitarea alimentelor ce scad presiunea SEI: cafea, ciocolata, bauturi carbogazoase, produse mentolate, grasimi, alcool sau a alimentelor ce cresc secretia acida: suc de portocale, bauturi carbogazoase, vin alb, alimente acide;
- evitarea fumatului . Se crede ca fumatul creste secretia acida si scade presiunea SEI;
- evitarea culcarii cu stomacul plin sau a unor pozitii aplecate imediat dupa masa;
- persoanele obeze vor fi sfatuite sa slabeasca (presa abdominala);
- evitarea medicamentelor ce scad presiunea SEI: nifedipina, nitratii, eufilina, cofeina si parasimpaticoliticele.

B. Medicamentos. Are 2 tipuri de medicamente:
1. ***Antisecretor*** . Acest tratament scade secretia acida. Cele doua mari grupe de antisecretorii sunt *:*
- *Blocantii H2* histaminici : Ranitidina 2x150 mg/zi, Famotidina 40 mg/zi, Nizatidina (Axid) 2x150mg/zi. Blocantii H2 pot fi utilizati pe o perioada de 4 – 8 saptam ni în caz de esofagita (sau chiar mai mult, ca tratament de întretinere), iar în caz ca simptomele sunt ocazionale, se administreaza tratamentul doar la nevoie (a demand).
- *Blocantii pompei de protoni (inhibitori ai pompei de protoni –IPP)* . Sunt cei mai potenti antisecretori. Astazi se cunosc 5 tipuri de blocanti de pompa de protoni: omeprazol (Losec, Omeran, Ultop, Antra, Omez) 2x20 mg/zi, pantoprazol (Controloc) 40 mg/zi, lanzoprazol (Lanzop, Lanzap) 30 mg/zi, rabeprazol 20mg/zi, esomeprazol (Nexium) 40mg/zi. Durata tratamentului este de 4 – 8 saptam ni sau c teva luni pentru întretinere

In tratamentul bolii de reflux exista 2 strategii : „step down" si „step up". Strategia „step down" înseamna începerea terapiei cu o doza mai mare de IPP (de ex.40 mg omeprazol/zi), care ulterior în caz de raspuns favorabil se poate injumatatii sau se poate trece la blocanti H2 histaminici. Strategia „step up" înseamna începerea terapiei cu blocanti H2 histaminici, iar în caz de insucces se trece la doze progresive de IPP (20 mg, apoi 40 mg omeprazol/zi). Consensul european de la Genval (Belgia) recomanda strategia

„step down”.

2. ***Prokinetic.*** În aceasta categorie intra:

- clasicul Metoclopramid, administrat 3x1tb (10 mg) cu 30 de minute înainte de masa. Efectul este de crestere a tonusului SEI; de asemeni, creste clearence-ul esofagian si viteza de golire gastrica.
- Domperidonul (Motilium) are efect pe SEI si pe kinetica gastrica. Nu da fenomene extrapiramidale. Acest prokinetic se prefera Metoclopramidului, avâ nd efecte adverse reduse.

3. ***Antiacide.*** Medicatia cu efect neutralizant direct: Maalox, Novalox, Rennie, Dicarbocalm, care contin saruri de magneziu si aluminiu; bolnavii le consuma în caz de simptome, pe care le fac sa dispara imediat. Ele au doar un efect simptomatic, de moment, nevindec nd leziunile de esofagita

Strategia tratamentului este de începere, în general, în caz de reflux acid, cu o medicatie antisecretorie, de preferință cu IPP. In caz de insucces, se adauga si un prokinetic. Daca bolnavii acuza reflux biliar, terapia va fi prokinetica.

C. Endoscopic.

- *Stenozele esofagiene* . Tratamentul de electie al stenozelor peptice este endoscopic, prin dilatare cu sonde Savary sau cu balonase de presiune.
- *Hemoragia digestiva superioara.* Formele severe, beneficiaza de hemostaza endoscopica prin injectare de adrenalina, fotocoagulare cu Argon Beamer sau aplicare de hemoclipuri.
- *Esofagul Barrett.* Plajele de epiteliu cilindric cu diverse grade de displazie pot fi distruse prin ablație prin radiofrecvență (RFA), fotocoagulare cu plasma cu Argon, fototerapia dinamica sau prin mucosectomie endoscopica.
- *Fundoplicarea endoscopica.* Este o metoda noua, neinvaziva, care consta în crearea unui unghi His ascutit, prin plicaturarea endoscopica a fetei gastrice a SEI. La ora actuala exista mai multe tipuri de dispozitive endoscopice pentru fundoplicare endoscopica.

D. Chirurgical. Rarele cazuri care au o esofagita severa si nu raspund medicamentos, pot avea indicatie operatorie (exceptional de rar la noi). Aceasta consta din fundoplicaturarea Nissen (realizarea unui manson gastric în jurul esofagului distal), care, la ora actuala se realizeaza si laparoscopic.

TULBURARILE MOTORII ESOFAGIENE

Tulburarile de motilitate esofagiana sunt afectiuni destul de rare, dificil de diagnosticat uneori. Vom prezenta doua entitati mai importante: acalazia si spasmul difuz esofagian.

ACALAZIA

Def initie.

Elementele principale sunt hipertonia SEI, absenta relaxarii SEI la deglutitie si absenta undelor peristaltice în 2/3 esofagiene inferioare. Practic nu se produce relaxarea SEI în timpul deglutitiei.

Etiopatogenie

Etiopatogeneza este insuficient cunoscuta; se incrimineaza factori genetici (predispozitie), factori de mediu (virus neurotrop), rolul emotiei si stresului în declansare.

Studiile autoptice au evidentiat o afectare a controlului nervos al motilitatii, precum si a musculaturii esofagiene.

Ipoteza implicarii unui virus ce secreta o neurotoxina care afecteaza vagul este sustinuta de existenta acalaziei secundare în boala Chagas (infestare cu Tripanosoma Cruzi), în care parazitul produce leziuni neurotoxice ce determina aparitia megaesofagului.

Tablou clinic

Tabloul clinic este dominat de ***disfagie*** sau eventual ***odinofagie*** (durere la deglutitie). Uneori *disfagia* poate fi *paradoxala* , cu dificultati la deglutitia de alimente lichide, dar cu tolerare buna a alimentelor solide. Sughitul poate aparea tardiv, prin dilatare esofagiana importanta.

Regurgitarea de alimente si saliva este destul de frecventa, apar nd la mai multe ore postalimentar, dar, cu timpul, prin dilatarea esofagului, diminua. Noaptea, regurgitatia poate declansa tuse si dispnee. În fazele finale, pacientul ia o pozitie tipica (pozitia Valsalva), prin care îsi creste presiunea intratoracica si usureaza trecerea bolului alimentar în stomac.

Diagnostic

Diagnosticul suspectat clinic va fi confirmat prin endoscopie, radiologie si manometrie.

Endoscopia va arata un esofag mult dilatat, cu resturi alimentare si saliva abundenta, dar, în general, fara leziuni ale mucoasei. Presiunea cu endoscopul va permite trecerea relativ usoara în stomac (diferentiind afectiunea de o stenoza organica). Elementul endoscopic cel mai important este stabilirea absentei neoplaziei.

Examenul baritat esofagian este util si valoros, arat nd un esofag mult dilatat, care în portiunea inferioara se îngusteaza simetric, cu “aspect de ridiche”. Urmarirea deglutitiei releva absenta undelor peristaltice esofagiene, c t si lipsa de relaxare esofagiana sfincteriana (deschidere doar sub greutatea coloanei de bariu).

Manometria este utila mai ales pentru cazurile mai putin avansate sau atipice. Se vor constata absenta undelor peristaltice în esofagul inferior, absenta relaxarii SEI la deglutitie si hipertonia SEI în repaus.
Diagnosticul diferential trebuie facut în primul r nd cu neoplasmul esofagian, stenoza esofagiana organica, spasmul esofagian difuz, esofagul hiperperistaltic(în "ciocan de spart nuci" - nutcr acker esophagus), esofagul din acalazie, stenoza esofagiana postcaustica.

Tratament
Tratamentul este adesea dificil si consta în trei alternative terapeutice:
A) Medicamente care scad presiunea în SEI, cum sunt: nitratii si nitritii, blocantii de calciu (nifedipina, diltiazemul si verapamilul), miofilina si teofilina, anticolinergicele. Se administreaza unul sau doua astfel de preparate, care în fazele initiale pot fi eficiente.
B) Endoscopic. Consta în tehnici de dilatare a SEI, cu balonas gonflabil, sub control fluoroscopic. Se poate folosi injectarea pe cale endoscopica la nivelul SEI de anatoxina botulinica inactivata (care realizeaza o paralizie musculara sfincteriana temporara) cu preparatul BoTox. Efectul este de câteva luni, dupa care se poate repeta injectarea.
C) Chirurgical. Este destul de rar indicat, în cazurile în care celelalte tehnici nu au avut efect, si consta din cardiomiotomia SEI (sectiunea longitudinala a fibrelor circulare) Heller. Predispune apoi la reflux gastroesofagian.

SPASMUL DIFUZ ESOFAGIAN SI ESOFAGUL HIPERPERISTALTIC
(" NUTCRACKER ESOPHAGUS")
Se manifesta clinic prin disfagie si durere retrosternala.
Diagnosticul se pune prin radiologie si manometrie.
Tratamentul consta din administrarea de nitrati, nitriti, anticolinergice si mai putin blocanti de calciu. Terapia sedativa poate fi utila. În absenta raspunsului la tratament, se poate utiliza dilatarea esofagiana cu balonas sau cu bujii (bujinaj).

CANCERUL ESOFAGIAN

Neoplasmul esofagian reprezinta ~ 15% din cancerele digestive.
Histologic, majoritatea sunt carcinoame epidermoide.
Este mai frecvent întâ lnit la barbati (raport barbati/femei = 3/1),
vâ rsta medie de aparitie fiind de ~ 60 - 65 de ani.
Dintre **factorii favorizanti** certi enumeram:
- fumatul
- consumul de alcool
- factori alimentari: deficitul proteic, aport redus de vitamine A, B si C, exces de nitrozamine, carente de zinc si molibden
- alte conditii: consum de lichide excesiv de fierbinti (ceai), expunerea la radiatii ionizante, agenti infectiosi (Papiloma-virus), factori genetici.

Exista si o serie de **stari patologice care predispun** la aparitia cancerului esofagian:
- esofagul Barrett
- cancere din sfera ORL
- megaesofagul
- diverticulii esofagieni
- stenozele postcaustice
- stenozele peptice.

Morfopatologic se descriu mai multe aspecte:
- localizarea cea mai frecventa este în 1/3 inferioara (peste 50%) si doar 20% în 1/3 superioara;
- macroscopic, cea mai frecventa forma este ulcero-vegetanta;
- microscopic – 90% din cazuri prezinta carcinom epidermoid.

Alte forme mai rare sunt: adenocarcinomul, sau foarte, rar sarcomul, limfomul, melanomul.

Clinic se descriu o serie de simptome, din pacate, prezente în faze de obicei depasite din punct de vedere chirurgical: disfagia, regurgitarile, durerile toracice, scaderea ponderala, disfonia.

Diagnosticul se face în principal endoscopic, cu posibilitatea prelevarii si de biopsii. Se poate folosi si radiologia (bariu pasaj), util în caz de stenoze esofagiene nepasabile endoscopic.
Ecoendoscopia (EUS) este necesara si utila, pentru stadializarea preoperatorie, la fel si tomografia computerizata.

Evolutia cancerului esofagian este rapida, cu prognostic rezervat si o supravietuire la 5 ani de doar 5%.

Complicatiile ce pot aparea înrautatesc prognosticul bolii:
pneumonia de aspiratie, fistule eso-bronsice, perforatii, hemoragii.

Tratamentul are mai multe posibilitati:

1. **Chirurgical** – este tratamentul de electie, practicâ ndu-se esofagectomia cu minimum 5 cm peste polul superior al leziunii.
2. Radioterapia – este o metoda paleativa.
3. Chimioterapia – se poate face cu Bleomicina, Cisplatina, 5-fluorouracil. Atât t radioterapia câ t si chimioterapia pot duce uneori la remisiuni tumorale spectaculoase.
4. **Endoscopic** :
- Rezectia endoscopica mucosala, mucosectomia se adreseaza cancerelor esofagiene incipiente.
- *Protezarea endoscopica* este o metoda de paleatie, pentru cresterea calitatii vietii si tratarea disfagiei (în cazuri avansate). Se folosesc actual proteze expandabile, realizate din metale cu „memorie”. Dilatarea endoscopica a tumorii este necesara adesea înainte de aplicarea protezei. Dupa aplicarea protezei (care face sa dispara disfagia si pacientul sa se poata alimenta), urmeaza un tratament chimio si radioterapeutic.

GASTRITELE

Def initie

Gastritele sunt afectiuni gastrice acute sau cronice, caracterizate prin leziuni de tip inflamator, provocate de diversi factori etiologici si patogenici, put nd fi asimptomatice sau cu expresie clinica nespecifica. Gastropatiile constituie un grup de leziuni ale mucoasei gastrice, dominant epiteliale si/sau vasculare (de staza sau ischemice), dar cu o componenta inflamatorie absenta sau minima, spre deosebire de gastrite.

Clasificare

Clasificarea gastritelor se face dupa mai multe criterii:

1. Clinico-evolutive

A. ***Acute.*** Evolueaza spre vindecare sau spre cronicizare. Majoritatea se autolimiteaza si se vindeca spontan.

B. ***Cronice.*** Sunt inflamatii de lunga durata, put ndu-se vindeca sub tratament sau evolu nd, indiferent de tratament.

2. Endoscopice

A. Forme endoscopice de gastrite:

- Eritematos exudativa
- Macula eroziva
- Papula eroziva
- Atrofica
- Hipertrofica
- Hemoragica

B. Clasificare dupa extindere

- Antrala – tip B – produsa prin infectia cu H Pylori
- Fundica – tip A – autoimuna (gener nd anemie Biermer)
- Pangastrita.

3. Histologice

A. ***Gastrita acuta*** se caracterizeaza prin prezenta a numeroase neutrofile localizate intraepitelial, în lamina propria sau agregate în lumenele glandulare (abcese criptice).

B. ***Gastrita cronica*** , se defineste prin prezenta de limfocite imunocompetente si plasmocite. Ea evolueaza în c teva decade spre gastrita atrofica. Gradele de activitate depind de prezenta neutrofilelor si gradul infiltrarii în profunzime. Activitatea usoara se car acterizeaza prin prezenta de neutrofile numai în lamina propria. În activitatea moderata, neutrofilele sunt în foveolele gastrice, iar densitatea lor este foarte mare. Gradul de activitate este sever atunci c nd neutrofilele sunt prezente intraepitelial. Gastrita cronica este inactiva atunci c nd lipsesc neutrofilele.

C. ***Gastrita atrofica*** reprezinta stadiul ultim al evolutiei gastritei cronice si se caracterizeaza prin disparitia glandelor oxintice, cu distorsiunea retelei de reticulina. Infiltratul inflamator invadeaza întreaga grosime a peretelui. Examenul histopatologic trebuie sa mentioneze prezenta sau absenta metaplaziei intestinale.

Cea mai sintetica clasificare a gastritelor a avut loc în 1990 la Sydney, cu ocazia Congresului Mondial de Gastroenterologie.
Este vorba de "Sistemul Sydney", care se vrea oclasificare atotcuprinzatoare a gastritelor.
Sistemul cuprinde o sectiune endoscopica, cu trei subdiviziuni: topografia, tipul leziunilor si categoria endoscopica de gastrita si o sectiune histologica, ce include, la râ ndul ei, etiologia, topografia si formele de gastrita.
Desi nu contine datele clinice si ancheta factorilor de risc, "Sistemul Sydney" permite elaborarea unui diagnostic mai cuprinzator, prin prelucrarea datelor endoscopice, histologice si etiologice.
Grading-ul leziunilor histologice ale gastritelor dupa sistemul Sidney se refera la urmatoarele 6 caracteristici histologice, pentru fiecare exist nd gradarea în usor, moderat si sever:
- inflamatia acuta – neutrofile
- inflamatia cronica – limfoplasmocite
- activitatea – infiltrat polimorfonuclear
- atrofia – pierderea glandelor specializate
- metaplazia intestinala
- Helicobacter Pylori

4. **Etiologice.** Clasificarea gastritelor se face dupa urmatoarele etiologii posibile:

A. ***Infectioasa:***
- *Bacterii:* **H. Pylori** (majoritara), Helicobacter Heilmannii, Streptococ alfa-hemolitic, Stafilococ,etc.
- *Virusuri:* Citomegalo-virus, Herpes-virus
- *Fungi:* Candida
- *Paraziti:* Strongiloides, Toxoplasma.

B. ***Autoimuna:*** Gastrita atrofica cu anemie Biermer.
C. ***Medicamentoasa:*** AINS (antiinflamatorii nesteroidiene).
D. ***Specifica:*** Boala Crohn, gastrita eozinofilica, gastrita limfocitara.

GASTRITA CRONICA H. PYLORI POZITIVA

Este gastrita de tip B, **def inita** prin inflamatia mucoasei gastrice, predominant antrala, indusa de Helicobacter pylori (HP).
Gastrita antrala se asociaza cu HP în 70% pâ na la 95% din cazuri.
H. Pylori este o bacterie gram negativa spiralata, localizata în stomac sub stratul de mucus.
Mecanismul patogenetic de producere a leziunilor gastrice este legat de particularitatile bacteriei si de echipamentul enzimatic, av nd ca efect final un raspuns imun al gazdei (local si sistemic), fata de diferite structuri proteice ale bacteriei. Anticorpii fata de proteinele secretate de HP cu rol de protectie par a fi implicati în patogeneza gastritei.
Aspectul **macroscopic** este de congestie difuza sau petesiala, predominant antrala cu eroziuni acute sau cronice. La 25% din cazuri apare o gastrita nodulara.

Microscopic se observa un infiltrat cu polimorfonucleare, af ectarea criptelor gastrice, aparitia unor agregate cu foliculi limfoizi si reducerea mucusului din celulele epiteliale.
Din punct de vedere **evolutiv**, se descrie o gastrita cronica **activa** (cu infiltrat bogat de polimorfonucleare) si o gastrita cronica **inactiva** (predomina mononuclearele).

Simptomatologia clinica este nespecifica si se suprapune cu cea a dispepsiei non-ulceroase. Pot aparea epigastralgii, greturi, varsaturi. Aceste simptome dispar doar dupa tratamentul de eradicare.

Diagnosticul gastritei tip B se face prin endoscopie, cu evidentierea modificarilor antrale si, totodata, cu efectuarea unei biopsii, si prin evidentierea, prin diferite tehnici, a bacteriei HP.

Evolutia gastritei se poate face spre gastrita cronica atrofica, ce poate evolua ulterior spre metaplazie intestinala, displazie si în final cancer gastric sau limfom nonHodgkinian.

Tratamentul este cel de eradicare a infectiei cu HP (vezi la capitolul de tratament al ulcerului).

ULCERUL GASTRIC SI DUODENAL

Def initie

Ulcerul gastric (UG) si ulcerul duodenal (UD) reprezinta întreruperi circumscrise, unice sau multiple ale continuitatii peretelui gastric sau duodenal, însotite de o reactie fibroasa, începând de la mucoasa si put nd penetra pâna la seroasa.

Ulcerul gastro-duodenal reprezenta pâna nu de mult o boala cu evolutie cronica si ciclica, în care factorul peptic era incriminat. În aceasta patologie, ultimii ani au schimbat foarte mult conceptele, transform nd ulcerul dintr -o boala în care secretia acida era cvasiobligatorie (“No acid, no ulcer”), într -o boala cauzata de un agent infectios (Helicobacter Pylori). În literatura afectiunea mai este denumita ulcer peptic sau boala ulceroasa.

În 1983 Warren si Marshall au atras pentru prima data atentia asupra unor germeni descoperiti în stomac si implicati posibil în patogeneza ulcerului gastro-duodenal . Datorita asemanarii cu genul campylobacter au fost numiti campylobacter Pylori, pentru ca mai t rziu sa fie denumiti Helicobacter Pylori (HP). Studiile ulterioare au dovedit implicarea HP în patogeneza gastritei cronice, a ulcerului gastric si duodenal, a limfomului gastric MALT si a cancerului gastric. In anul 2005 Warren si Marshall au fost recompensati cu premiul Nobel pentru descoperirea HP si demonstrarea rolului acestuia în patologia gastrica.

Epidemiologia ulcerului peptic

Prevalenta (numarul total de cazuri – noi si vechi) clinica este de 5 – 10% din populatie. Prevalenta reala însa, bazata pe studii necroptice, este de 20 – 30% la barbati si 10 – 20% la femei. Tendinta actuala este de scadere marcata a prevalentei afectiunii, în special prin eradicarea Hp.

Etiopatogenia ulcerului gastro-duodenal

Se cunoaste ca aproximativ 10% din populatia adulta sufera sau a suferit de ulcer gastro-duodenal. Care este cauza acestei afectiuni foarte rasp ndite? Helicobacter Pylori – acest germen ce afecteaza peste 2 miliarde de oameni. Infectarea cu acest germen se produce pe cale fecal-orala sau poate oral-orala, iar ea se produce foarte precoce în statele slab dezvoltate (la v rsta de 20 ani aprox. 70% din oameni sunt infectati cu Hp) si mai t rziu în statele dezvoltate (la aceeasi v rsta doar 15-20% sunt infectati). Gradul general de infectare a populatiei depinde de asemenea de conditiile de viata (30-40% din adultii tarilor dezvoltate si peste 80% din cei ai tarilor slab dezvoltate sunt pozitivi).

Infectia, o data achizitionata, ramâne pentru tot restul vietii, în absenta unor masuri terapeutice speciale.

Infectia acuta cu HP se manifesta ca o gastroduodenita acuta, care se autolimiteaza. Ram ne însa o gastrita cronica, ce va fi implicata în geneza ulceroasa. În cazul gastritei (inflamatiei) antrale, aceasta va duce la

cresterea secretiei de gastrina si implicit la hipersecretie acida. Ca raspuns la excesul secretor acid, care va ajunge în duoden, se va produce o metaplazie gastrica în duoden, o etapa obligatorie a ulcerogenezei duodenale. În cazul unei gastrite a corpului gastric, aceasta va scadea rezistenta mucoasei la factorii de agresiune, put nd genera un ulcer gastric. Prevalenta infectiei cu HP în ulcerul duodenal este de pâna la 70-80% (consider ndu-se ca, în restul de 5-10%, ulcerele gastro-duodenale sunt generate de consumul de antiinflamatorii nesteroidiene sau, eventual, un sindrom Zollinger-Ellison) si de aprox.50-70% în ulcerul gastric.

Fiziopatologia ulcerului gastric si duodenal

Acest capitol contine date într -o continua schimbare,
datorita noilor descoperiri stiintifice, de aceea are doar un rol orientativ, ipotetic. Desi rolul infectiei cu Helicobacter Pylori este covârsitor, el nu poate explica în totalitate multiplele diferente între cele doua tipuri de ulcer, precum si ulcerele H. Pylori negative (5 – 10% din cele duodenale si 20 – 30% din cele gastrice). De aceea, se mai acorda în continuare importanta teoriei clasice a dezechilibrului între factorii agresivi (crescuti) si cei defensivi (scazuti) asupra mucoasei gastrice si duodenale, toate acestea sub influenta unor factori de mediu si individuali genetici. În continuare vom analiza acesti trei factori:

A. Factorii de agresiune

Acesti factori sunt crescuti în geneza ulcerului peptic. Exista trei factori importanti de agresiune:

a)Infectia cu Helicobacter Pylori (HP)

HP este un microb spiralat si flagelat gram negativ. Cel mai probabil mecanism de transmitere este fecal-oral, sursa de infectie în tarile subdezvoltate fiind apa. Localizarea lui în stomac este la interfata între membrana apicala si stratul de mucus, fiind astfel bine adaptat la mediul acid din stomac. Factorii sai de patogenitate sunt enzimele si citotoxinele pe care le secreta: ureaza (scindeaza ureea cu eliminare de amoniu, care creeaza un pH alcalin), fosfolipaza si proteaza (digera mucusul si mucoasa apicala gastrica si duodenala), citotoxina vacuolizanta.

Ulcerogeneza indusa de HP se face prin actiune directa asupra mucoasei gastroduodenale si indirect prin cresterea secr etiei clorhidro-peptice. Mecanismul direct este determinat de procesul inflamator initiat de toxinele HP, care declanseaza o gastrita acuta, ce ulterior se cronicizeaza. HP nu creste pe mucoasa duodenala, ci doar pe plajele de metaplazie gastrica în duoden; acestea apar ca o reactie de aparare a mucoasei duodenale la cresterea secretiei acide. Mecanismul indirect al HP se realizeaza prin secretia de ureaza si crearea unui mediu alcalin în jurul celulelor secretoare de gastrina, fiind astfel stimulata secretia de gastrina si deci hipersecretia acida.

b)Hipersecretia clorhidro-peptica

At t UG c t si UD nu pot aparea fara secretie acida, rolul cel mai mare av nd în cazul UD. Cauzele cele mai importante ale hipersecretiei de

HCl sunt: cresterea numarului de celule parietale HCl secretorii prin mecanism genetic sau prin hipergastrinemie, hipertonia vagala, hipersensibilitatea celulelor parietale la stimuli vagali, tulburari de motilitate gastrica (crescuta în UD, cu bombardarea în permanenta a duodenului cu acid, si scazuta în UG, cu staza gastrica).
Pe l nga cresterea secretiei de HCl este crescuta si secretia de pepsina, enzima proteolitica.
c)Acizii biliari : acestia constituie un alt factor agresiv, av nd un efect ulcerogen, prin mecanismul de detergent asupra lipidelor din celulele mucoase.

B. Factorii de aparare

Sunt scazuti în boala ulceroasa si cu predominanta în UG. În mod didactic, ei se grupeaza, dupa topografie, în trei grupe de factori:
Preepiteliali , reprezentati de:
- mucusul de suprafata, care are o functie de protectie a mucoasei gastrice si duodenale, form nd stratul "neclintit" de mucus v scos, ce se opune retrodifuziei ionilor de H si de lubrifiere a mucoasei;
- secretia de ioni bicarbonic (HCO3-), care creeaza un gradient de pH neutru 7 la nivelul epiteliului, fata de cel acid din lumenul gastric.

Epiteliali, reprezentati de integritatea membranei apicale a mucoasei gastro-duodenale, care are o mare rezistenta, jonctiuni intercelulare str nse si o capacitate ridicata de regenerare.
Postepiteliali sunt de natura vasculara, capilarele av nd un rol nutritiv de aport de ioni de bicarbonat si de preluare a ionilor de H+.

C. Factorii de mediu si individuali

Factorii de mediu considerati ulcerogeni sunt:
a)fumatul : este un factor cert, care intervine prin scaderea secretiei alcaline pancreatice si anularea mecanismelor inhibitorii ale secretiei acide;
b)medicamente cu potential ulcerogen sunt: aspirina si AINS, care actioneaza direct, prin patrunderea prin membrana apicala a epiteliului gastric, eliber nd H+, si indirect, prin inhibitia ciclooxigenazei si blocarea sintezei PG E2, F2 si I2. Corticosteroizii în doze mai mari de 1g de hidrocortizon/zi pot avea o actiune ulcerogena, mai ales la administrarea orala, prin afectarea mucusului si a sintezei de prostaglandine;
c)alti factori, deseori incriminati, dar fara dovezi statistice convingatoare sunt: stresul, consumul cronic de alcool si diverse regimuri alimentare.

Factorii individuali sunt genetici, exist nd studii clare care arata agregarea familiala (cresterea prevalentei la gemeni sau la rudele de gradul I) si existenta unor markeri genetici (grupul sanguin O si în special subtipul nesecretor de antigen de grup sanguin în saliva).

Diagnosticul ulcerului gastric si duodenal

Diagnosticul clinic - se bazeaza pe simptomatologia clasica cu ritmicitate si periodicitate. Caracterul durerii legata de alimentatie ("foame dureroasa" în ulcerul duodenal), aparitia durerilor mai ales primavara si

toamna sunt semne tipice, ce pot sugera un ulcer. Dar în ultimul timp, tot mai frecvente sunt ulcerele descoperite prin endoscopie în absenta unor simptome tipice, revelatoare. Orice dispepsie epigastrica dureroasa trebuie sa ne faca sa ne g ndim la un eventual ulcer. Alteori debutul poate fi dramatic, printr-o hemoragie digestiva superioara (hematemeza si/sau melena) sau o perforatie ulceroasa.
Durerea este simptomul cardinal în ulcer; în descrierea ei vom mentiona mai multi parametri: localizarea, ritmicitatea (aparitia durerii în functie de alimente), periodicitatea (aparitia în decursul anului în mod clasic primavara si toamna si mica periodicitate în cursul zilei), iradierea, modificarea caracterelor durerii.
Alte simptome ce pot aparea în ulcer sunt: varsaturile, modificari ale apetitului, simptome dispeptice (eructatii, balonari, satietate precoce).

Diagnosticul paraclinic se face prin demonstrarea ulcerului si prin demonstrarea prezentei HP.
Endoscopia digestiva . Diagnosticul ulcerului gastric si duodenal se face prin endoscopie (gastro-duodenoscopie). Metoda cu mare sensibilitate diagnostica, endoscopia permite evaluarea corecta a ulcerului, prin recunoasterea lui, demonstrarea activitatii lui, c t si a prezentei unei eventuale hemoragii oprite sau în curs. Totodata, endoscopia permite biopsia în cazul ulcerului gastric, care va preciza caracterul benign sau malign al nisei ulceroase. Evaluarea închiderii (vindecarii) unui ulcer se face tot prin endoscopie, prin demonstrarea cicatricei.
Diagnosticul endoscopic al UG trebuie sa stabileasca criteriul de benignitate – malignitate si sa preleveze biopsii. Biopsia ulcerului gastric este obligatorie pentru a i se stabili benignitatea
Examenul radiologic al ulcerului poate fi o metoda complementara de diagnostic, mai ales atunci când se banuieste o tulburare de evacuare gastrica (stenoza pilorica).Metoda radiologica este însa învechita si a fost înlocuita cu endoscopia.

În stadiul actual al medicinei, nu este permis ca un ulcer gastric sa fie diagnosticat doar prin bariu pasaj, fara o confirmare si o biopsiere endoscopica. De asemenea, exista suficiente ulcere superficiale nevizualizate prin radiologie, usor de diagnosticat endoscopic. Utilizarea eventual a unui bariu pasaj în dublu contrast (cu insuflare de aer) poate creste randamentul diagnostic, fara însa a-l egala pe cel al endoscopiei.
Determinarea Helicobacter Pylori **-** agent cauzal al majoritarii ulcerelor gastro-duodenale, este un element diagnostic obligatoriu în strategia evaluarii ulcerului, av nd drept scop o atitudine terapeutica ulterioara. Determinarea HP se face prin metode directe si metode indirecte:
-metodele directe ***necesita endoscopie*** cu prelevarea unor biopsii gastrice, din care HP este determinat histologic (coloratii speciale), prin testul ureeazei (ce se bazeaza pe modificarea culorii unui indicator de pH în prezenta HP care produce o mare cantitate de ureaza) sau prin cultura (pe

medii speciale în mediu microaerofil).
-**metode indirecte** , care ***nu necesita endoscopie*** ; ele pot fi: *determinarea anticorpilor anti Hp din ser* sau chiar din sânge integral (metoda micropicaturii, cu o sensibilitate ceva mai mica) sau *testele respiratorii* (folosesc isotopul neradioactiv carbon 13 sau pe cel radioactiv - carbon 14, cu ajutorul carora se marcheaza ureea; prezenta ureazei HP în stomac va desface ureea, iar CO2 marcat va fi expirat si dozat). Anticorpii anti-HP se pot determina si în saliva (test facil), iar eradicarea infectiei HP poate fi determinata mai recent prin *determinarea bacteriei în scaun* (*testul antigenului HP fecal*).Metodele cele mai sensibile de diagnostic indirect al infectiei HP sunt reprezentate de testele respiratorii („gold standard") si determinarea antigenului HP fecal.
Toate aceste teste diagnostice pentru HP au o sensibilitate de peste 90%, cu o buna specificitate, ceea ce permite foarte corect stabilirea etiologiei HP a ulcerului în vederea unui tratament antimicrobian.

Diagnosticul diferential
Pe baza simptomatologiei clinice, diagnosticul diferential al ulcerului gastroduodenal trebuie facut cu alte suferinte de etaj abdominal superior, cum ar fi: neoplasmul gastric, limfomul gastric (diagnosticabile obligatoriu prin endoscopie cu biopsie), litiaza biliara (diagnosticata prin ecografie), pancreatita cronica sau dispepsia functionala ("ulcer –like").
Diferentierea endoscopica a unui ulcer gastric trebuie facuta cu un neoplasm ulcerat, astfel ca biopsierea oricarui ulcer gastric este obligatorie at t la diagnostic, c t si la verificarea vindecarii.

Evolutia
Fata de acum 20-30 de ani, evolutia ulcerului gastroduodenal este mult ameliorata. O data cu aparitia noilor antisecretorii deosebit de potente (blocantii pompei H+/K+ ATP -aza), evolutia ulcerului este cel mai adesea favorabila, complicatiile s -au redus mult, iar cazurile ce necesita operatie sunt relativ rare. În plus introducerea terapiei anti-HP a dus la diminuarea la maximum a recidivelor ulceroase.

Complicatii
Complicatiile posibile ale bolii ulceroase sunt:
- hemoragia digestiva superioara (manifestata prin hematemeza si/sau melena). Este cea mai frecventa complicatie (~ 15%).
- perforatia ulceroasa cu aparitia abdomenului acut. Penetratia este o perforatie acoperita în organele din vecinatate.
- stenoza pilorica (relativ rara dupa introducerea terapiei de tip modern).
- malignizarea ulcerului (posibila eventual în ulcerul gastric, dar niciodata în cel duodenal). Riscul de malignizare al UG este redus.

Prognosticul
Prognosticul bolii ulceroase s-a ameliorat mult în ultimele decenii

si mai ales în ultimuele doua decenii, când, printr -o terapie de eradicare corecta a HP, riscul de recidiva ulceroasa scade sub 10% pe an, fata de o recidivare a ulcerului anuala de peste 70% în absenta eradicarii HP. Mortalitatea în boala ulceroasa este crescuta mai ales la pacientii de peste 75 de ani cu HDS.

Tratamentul bolii ulceroase

Fata de conceptul clasic de terapie antiulceroasa ultimul deceniu a adus numeroase schimbari.

1. ***Regimul alimentar*** din boala ulceroasa, alta data sever, a devenit, prin introducerea antisecretoriilor potente, mult mai lax. Doar fumatul s-a dovedit a înt rzia vindecarea endoscopica a leziunii ulceroase. Regimul alimentar si abolirea consumului de cafea nu au dovedit a grabi vindecarea ulcerului. Totusi, se poate, recomanda o dieta care sa evite alimentele acide, iuti sau piperate. Excluderea cafelei în plin puseu dureros poate fi recomandata.

La pacientii cu ulcer activ se va interzice strict consumul de aspirina, AINS si corticoizi.

2. ***Terapia medicamentoasa.*** Terapia bolii ulceroase va consta din administrarea de:

A) Antisecretorii

- blocanti de receptori H2 histaminici: ranitidina 300 mg/zi, nizatidina (Axid) 300 mg/zi sau famotidina (Quamatel,Famodar) 40 mg/zi.Terapia aceasta a fost in mare parte inlocuita cu
- blocanti ai pompei H+/K+ ATP-aza (IPP): omeprazol (Losec, Omeran, Omez, Antra, Ultop) 40 mg/zi, pantoprazol (Controloc) 40 mg/zi, lanzoprazol (Lanzol, Lanzap) 30 mg/zi, rabeprazol (Pariet) 20mg/zi, esomeprazol (Nexium) 40mg/zi. ***Durata terapiei antisecretorii va fi de 6-8 saptamâni, care este durata de vindecare a leziunii ulcerate*** .

B) Protectoare ale mucoasei gastrice

- În cazul unui ulcer gastric se poate asocia o terapie de protectie gastrica cu sucralfat 4 g/zi (în 4 prize).

Un aspect complet nou aparut în ultimii ani este cel al **eradicarii HP**. Daca terapia antisecretorie rezolva problema puseului dureros (dar cu recidive ulceroase frecvente în urmatorul interval), în momentul eradicarii HP (la cazurile la care el a fost dovedit prin metode directe sau indirecte) riscul de recidiva ulceroasa scade foarte mult (sub 10%/an). Deci cheia bolii ulceroase pare a fi terapia de eradicare a HP **.**

Scheme de tratament al infectiei cu Helicobacter Pylori

Indicatiile tratamentului de eradicare a HP sunt cuprinse în Consensul European de la Maastricht (1997), revazut în 2000 (Maastricht II) si respectiv 2005 (Maastricht III), care indica ce categorii de pacienti vor fi tratati (indicatie ferma sau optionala). Astfel, ulcerul gastroduodenal actual sau în trecut, reprezinta o indicatie ferma de tratament anti-HP. Desi este foarte sensibil la foarte multe antibiotice in vitro, experienta clinica a dovedit ca este necesara asocierea medicamentoasa

complexa, pentru a reusi eradicarea HP. Schemele ce contin inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, lanzoprazol sau pantoprazol), asociati cu doua antibiotice, sunt indicate.
Se folosesc scheme triple sau chiar cvadruple (cu o sansa de a eradica HP-ul de 80-95%).
Tripla terapie contine: **OAM** = omeprazol (40 mg/zi) + amoxicilina (2000mg/zi) + metronidazol (1500mg/zi); ***sau ideal*** este asocierea **OAC** = omeprazol + amoxicilina + claritromicina (macrolid în doza de 1000 mg/zi).
Cvadrupla terapie este compusa din omeprazol + bismut subcitric (De-Nol) + tetraciclina + metronidazol.
În practica, se folosesc scheme de tripla terapie, iar în caz de insucces se trece la cvadrupla terapie. Terapia OAC sau OAM anti HP dureaza, conform Consensului de la Maastricht 7 zile (sau mai recent 10 zile), iar cvatrupla terapie se administreaza 14 zile (omeprazol-De-Nol-tetraciclina-metronidazol).
Sunt unii autori care la descoperirea unui ulcer Hp pozitiv, trateaza doar 7 zile cu terapie anti Hp. În general este însa preferat ca aceasta terapie sa fie urmata de un tratament de o luna cu medicatie antisecretorie (blocanti ai pompei de protoni).
Schemele terapeutice care contin metronidazol au o eficienta ce tine de rezistenta în acea zona la aceasta substanta (în tarile slab dezvoltate, în care metronidazolul a fost mult utilizat terapeutic, exista o rezistenta mare). In Romania este de pref erat schema OAC.Pentru cazurile fără succes la cvatrupla terapie se trece la ter
Verificarea eradicarii HP -ului se poate face prin endoscopie cu biopsie (în care se poate evidentia direct HP-ul) sau mai simplu prin teste indirecte(ideal este testul respirator sau eventual evidentierea HP în scaun).
Indicatiile absolute de eradicare a infectiei cu H.pylori conform Consensului Maastricht III sunt urmatoarele :

B. ulceroasa în puseu sau nu, inclusiv ulcerul complicat;
Limfomul de tip MALT;
Gastrita cronica atrofica;
Dupa rezectia gastrica pentru cancer gastric;
Rudele de gradul I ale bolnavilor cu cancer gastric;
La dorinta pacientului (dupa avizul medicului curant) .

Terapia de salvare administrată în caz de eșec al cvatruplei terapii se face cu Levofloxacin, Amoxicil
de 10 zile. Se consideră că 99% din pacienții tratați prin una sau mai multe scheme vor fi eradicați de H

3. ***Tratamentul endoscopic***
Acest tratament se adreseaza unor complicatii ale bolii ulceroase:
- Hemostaza endoscopica a ulcerelor hemoragice este metoda de electie de tratare a HDS din ulcere. Se poate face prin: ***injectarea de adrenalina*** 1/10.000, urmata de ***termocoagulare bipolara*** de contact (heater probe), ***plasare de hemoclipuri*** sau coagulare cu plasma cu argon (APC). Este o metoda neinvaziva, extrem de eficienta si cu putine complicatii,

salvâ nd pacientul în majoritatea cazurilor de la interventia chirurgicala.
Hemostaza prin injectare de adrenalina 1/10.000 determina oprirea hemoragiei, prin efectul vasoconstrictor si prin efectul mecanic compresiv, rezultat prin injectare.
Hemostaza prin plasare de hemoclipuri este o metoda prin care se plaseaza hemoclipuri pe cale endoscopica, la nivelul vaselor vizibile si la nivelul s ngerarilor arteriale si venoase, av nd ca efect oprirea spectaculoasa a unor hemoragii cu debit mare.
- Dilatarea endoscopica a stenozelor pilorice se poate face cu balonase pneumatice, evit nd astfel o interventie chirurgicala traumatizanta.
- Mucosectomia leziunilor ulcerate gastrice cu displazie sau chiar cu cancer gastric "in situ". Este o metoda în plina expansiune, introdusa de endoscopistii japonezi, care permite excizia în totalitate a unor leziuni premaligne sau maligne "in situ". Are avantajul de a evita o interventie traumatizanta chirurgicala, dar necesita o stadializare pr ecisa preinterventionala prin ecoendoscopie.

4. *Tratamentul chirurgical*

Optiunea chirurgicala pentru tratamentul ulcerului a scazut foarte mult, o data cu aparitia tratamentului medicamentos actual. Indicatiile chirurgicale sunt extrem de selective si se adreseaza, în cazul UG, doar formelor refractare la un tratament corect de peste 2 luni, formelor penetrante, hemoragiilor cu risc vital, ce nu pot fi oprite endoscopic, sau ulcerelor la care biopsia releva celule maligne. Pentru UD indicatiile sunt si mai limitate: hemoragii ce nu pot fi oprite endoscopic sau stenoze pilorice, care nu pot fi dilatate endoscopic.
Bineînteles ca perforatia si penetratia sunt indicatii absolute de interventie chirurgicala.

DISPEPSIA FUNCTIONALA

Def initie

Dispepsia functionala reprezinta o suferinta functionala (nu are substrat organic), caracterizata printr -o simptomatologie localizata în abdomenul superior si av nd ca manifestari durerile epigastrice, plenitudinea, balonarea sau disconfortul.
Aproximativ 70-80% din pacientii ce se adreseaza medicului gastroenterolog au o simptomatologie situata în abdomenul superior, dar explorarile moderne nu pot pune în evidenta prezenta unor leziuni organice (ulcer gastro-duodenal, neoplasm gastric, litiaza biliara, pancreatita cronica etc.). Acesti bolnavi sunt cei încadrati ca având dispepsie (disconfort) functionala (adica fara un substrat organic). Restul de 20-30% din pacientii cu simptomatologie abdominala superioara au o dispepsie organica (deci leziuni organice care genereaza suferinta).

Etiopatogenia dispepsiei functionale

Privind etiopatogenia suferintei functionale în etajul abdominal superior, exista numeroase aspecte insuficient elucidate. Astfel, pentru cazurile cu simptome cvasi-ulceroase se poate incrimina rolul lui Helicobacter Pylori sau al statusului hipersecretor; la cei cu simptome de tip balonare se incrimineaza o tulburare de evacuare gastrica (dismotilitate) sau chiar tulburari de perceptie senzoriala digestiva (pacientul percepe ca anormala o cantitate obisnuita de gaz situata în tubul digestiv).

Clasificarea dispepsiei functionale

Se realizeaza dupa simptomul dominant astfel:
-dispepsie functionala de tip ulceros ("ulcer-like" dyspepsia);
-dispepsie functionala de tip dismotilitate (dismotility dyspepsia);
-dispepsie functionala esentiala (essential dyspepsia).
În cazul dispepsiei functionale de tip ulceros, predomina durerea epigastrica, disconfortul, adesea foamea dureroasa, dar endoscopia digestiva superioara releva absenta ulcerului. În cazul dispepsiei functionale de tip dismotilitate, bolnavul se va pl nge de plenitudine epigastrica, senzatia de "greutate" epigastrica, balonare, eructatii, dar explorarile digestive vor releva absenta leziunilor. Dispepsia functionala esentiala va cuprinde un amestec de simptome ce apartin celor doua tipuri de dispepsie descrise anterior.

Diagnostic

Diagnosticul clinic consta dintr -o simptomatologie epigastrica mai mult sau mai putin zgomotoasa, dar la care lipsesc pierderea ponderala, hemoragia digestiva sau anemia (în prezenta acestor semne trebuie sa ne g ndim la o afectiune organica). Tipul de simptome care predomina va permite încadrarea în una din formele de dispepsie.
Diagnosticul paraclinic va consta dintr-o serie de explorari care vor demonstra absenta leziunilor organice. Se va începe cu o ecografie

abdominala va demonstra un colecist fara calculi , un pancreas de aspect normal, un ficat fara modificari. Endoscopia digestiva superioara va arata un esofag, stomac si duoden normale. Colonoscopia(sau irigografia) nu vor releva modificari colonice. Deci caracterul functional al dispepsiei va fi demonstrat prin absenta leziunilor organice. Aici trebuie spus ca utilizarea unor teste vechi (cum este bariu pasajul), nu permite un diagnostic de dispepsie functionala, deoarece exista destul de numeroase ulcere gastroduodenale superficiale ce nu pot fi evidentiate prin bariu.

Diagnosticul diferential al dispepsiei functionale trebuie facut cu toate leziunile organice ale etajului abdominal superior (esofagita de reflux, neoplasmul esofagian, acalazia, ulcerul gastro-duodenal, neoplasmul gastric, limfomul gastric, pancreatita acuta sau cronica, litiaza biliara etc.). De asemenea, diagnosticul diferential trebuie facut cu o alta entitate functionala, dar cu localizare în abdomenul inferior, si anume colonul iritabil (caracterizat prin tulburari de tranzit, balonare, senzatie de scaun incomplet, disconfort în abdomenul inferior etc.). Sunt autori care includ dispepsia functionala si colonul iritabil în aceeasi entitate “tubul digestiv iritabil”.

Evolutia

Evolutia dispepsiei functionale este favorabila, cu perioade mai bune si mai putin bune, legate în general de alimentatie, stres etc. Prognosticul acestei boli este favorabil.

Tratamentul dispepsiei functionale

Privitor la tratamentul dispepsiei functionale, el se adreseaza în general simptomelor si va fi administrat la aparitia acestora.

Tratamentul dispepsiei de tip ulceros se va face cu antisecretorii din clasa blocantilor H2 histaminici (ranitidina 300 mg/zi, famotidina 20-40 mg/zi), administrate în perioadele cu simptome sau blocanti ai pompei de protoni (omeprazol 20-40 mg/zi). Sunt discutii cu privire la utilitatea eradicarii infectiei cu Helicobacter Pylori atunci c nd exista dispepsie functionala de tip ulceros, iar microbul este descoperit prin teste directe sau indirecte. La aproximativ jumatate din pacientii la care prin tripla terapie Helicobacterul este eradicat, simptomele pot disparea sau se reduc, dar la restul simptomele ram n.

Tratamentul dispepsiei functionale de tip dismotilitate (entitate foarte frecvent înt lnita în practica) consta în general din administrarea de prochinetice. Acestea pot fi cele mai vechi, cum sunt metoclopramidul (1 tb cu 30 minute înainte de mesele principale), sau cele moderne: domperidonul (Motilium 1 tb cu 30 de minute înainte de mesele principale). Se prefera domperionul, deoarece nu da somnolenta sau manifestari extrapiramidale. Se pot administra de asemenea fermenti digestivi la mese (Digestal, Mezym forte, Festal, Creon, etc.) sau absorbanti ai gazelor intestinale, cum este dimeticonul (Sab-simplex).

Tratamentul dispepsiei functionale esentiale **,** boala care are

simptome din primele doua entitati, va fi cu medicatie ce se adreseaza manifestarilor dominante (durerea sau plenitudinea, balonarea).
În toate formele de dispepsie, daca stresul joaca un rol în aparitia simptomelor, va trebui sa se administreze un tratament sedativ usor sau chiar sa se recurga la psihoterapie (adesea aflarea de catre bolnav ca nu prezinta leziuni organice are un efect psihic pozitiv important).

CANCERUL GASTRIC

Cancerul gastric reprezinta pentru România o problema importanta, av nd în vedere frecventa lui înca mare. Neoplasmul gastric reprezinta în lume o cauza importanta de mortalitate prin cancer .

Epidemiologie

Frecventa acestui cancer difera destul de mult dupa ariile geografice, fiind în legatura directa cu obiceiurile alimentare (în Japonia frecventa este deosebit de mare). În Europa, este mai frecvent în zonele nordice, tot în legatura cu obiceiurile alimentare (conservarea alimentelor). Acest cancer este de 2-3 ori mai frecvent la barbat decât la femeie, iar frecventa creste cu v rsta (vârsta medie la diagnostic este de peste 60 de ani). Apare rareori sub vârsta de 45 de ani. Frecventa acestui cancer a început sa scada în ultimul deceniu, odata cu eradicarea tot mai frecventa a HP.

Etiopatogenie

În ultimul timp a fost tot mai bine stabilita relatia dintre infectia cu Helicobacter Pilory (HP) si cancerul gastric. OMS considera HP ca "oncogen de rangul I" . Faptul ca de peste un deceniu s -a trecut la eradicarea acestei infectii a facut ca în lume tendinta în ultimul timp sa fie de scadere a incidentei acestui cancer (lucru mai vizibil în tarile avansate socio-economic).

Factorii de risc pentru cancer gastric sunt reprezentati de:

-*obiceiurile alimentare*: continutul crescut de nitr ozamine din alimentele conservate prin sare si fum, sunt factori favorizanti pentru neoplasm gastric; în schimb, alimentatia bogata în fructe si legume cu continut de vitamine C si A, protejeaza stomacul.

-*factorul genetic*: existenta unei predispozitii familiale pentru acest tip de neoplasm.

-*standardul economico-social scazut* poate fi un factor favorizant, probabil prin alimentatie, infectie HP etc.

-*infectia cu Helicobacter Pylori* : este tot mai mult demonstrata ca participând la etiopatogeneza neoplasmului gastric. HP a fost încadrat de OMS, drept carcinogen de ordinul I, recunoscându-i-se astfel implicarea în etiopatogenia acestui neoplasm. Interventia Hp se realizeaza prin inducerea gastritei atrofice cu metaplazie intestinala, ceea ce reprezinta un potential evolutiv spre displazie si neoplazie.

Afectiunile gastrice predispozante pentru cancer gastric sunt:

-*gastrita cronica atrofica, în special cu metaplazie intestinala* : cel mai adesea în legatura cu infectia Hp; peacest fond apar adesea leziuni displazice, care evolueaza de la displazie usoara la severa (aceasta din urma considerata de fapt un adevarat cancer intra-epitelial).

-*polipii adenomatosi gastrici*: reprezinta o stare premaligna, mai ales cei cu dimensiuni mai mari (peste 1 cm, iar cei peste 2 centimetri au sanse

mari de malignizare). De aceea, se indica polipectomia endoscopica a acestor polipi în momentul descoperirii lor. Polipii hiperplazici gastrici nu reprezinta o stare premaligna.

-*rezectia gastrica* în antecedente (pentru ulcer) reprezinta un factor de risc, în general la mai mult de 15 ani de la rezectie. De obicei, se constata o stomita inflamatorie, c t si leziuni de gastrita a bontului gastric, ce pot degenera malign. De aici necesitatea urmaririi endoscopice a stomacului operat la mai mult de 15 ani de la rezectia chirurgicala.

-*gastrita cu pliuri gigante Menetriere* are un risc de aprox. 15% de a se transforma malign, dar este o afecțiune foarte rară.

-*ulcerul gastric* reprezinta un risc mic de malignizare, cel mai adesea poate fi vorba de confuzie diagnostica endoscopica, unele neoplasme put nd avea si ele perioade de epitelizare (cancer ulcerat). Exista obligativitatea ca la fiecare endoscopie sa se biopsieze multiplu fiecare ulcer gastric si de asemenea ca vindecarea ulcerului gastric sa fie verificata endoscopic (cu biopsie din cicatrice). De retinut posibilitatea existentei unor cancere ulcerate, susceptibile de cicatrizare sub tratament medical.

Tabloul clinic al cancerului gastric

Tabloul clinic al cancerului gastric poate fi polimorf, depinzând de cât de avansat este. Simptomele cele mai frecvente sunt: epigastralgia, apetitul capricios ce poate merge p na la inapetenta totala (eventual refuzul complet de a consuma carne), pierderea ponderala progresiva, anemia feripriva. Durerea epigastrica poate sa mimeze simptomele ulcerului, cu durere postprandiala, care cedeaza adesea la pansamente gastrice. Pierderea ponderala poate ajunge în formele avansate pâna la casexie neoplazica. Mai rar, poate aparea o hemoragie digestiva (hematemeza si/sau melena), care la endoscopie va permite diagnosticarea unui neoplasm gastric. În formele avansate se poate palpa o masa epigastrica.

Nu rareori neoplasmul gastric poate fi descoperit pornind de la un sindrom anemic, chiar usor sau moderat, cu sau fara simptome dispeptice. Pot aparea sindroame paraneoplazice: flebite migratorii, acantosis nigricans etc.

Cancerul gastric precoce este de obicei asimptomatic, sau pot aparea discrete simptome dispeptice. De aceea, descoperirea lui se face cel mai adesea înt mplator, cu ocazia unei endoscopii efectuate pentru o simptomatologie epigastrica.

Tabloul anatomopatologic al cancerului gastric

Histologic, cancerul gastric este un adenocarcinom, cu un grad de diferentiere variabila. Cu cât este mai slab diferentiat, cu atât este mai agresiv. Exista unele neoplasme cu aspect histologic de “inel cu pecete” care sunt deosebit de agresive.

Macroscopic: neoplasmul poate avea un aspect protruziv

burjonant, un aspect ulcerat si unul infiltrativ. Aspectul protruziv burjonant, s nger nd, este tipic pentru malignitate. Cel ulcerat are în general margini neregulate, infiltrate, dure si trebuie diferentiat endoscopic de ulcerul gastric (prin biopsie endoscopica multipla). Tipul infiltrativ de cancer (linita plastica) realizeaza o infiltrare difuza, întinsa a peretelui gastric, caruia îi confera rigiditate, si trebuie deosebit de limfomul gastric.
Extensia transparietala a cancerului gastric este în general precoce, cu invadarea organelor vecine (corp pancreatic, colon transvers). De asemenea, extensia pe cale limfatica este rapida, cu prinderea teritoriilor de drenaj limfatic gastric si apoi la distanta. Metastazarea se face cel mai frecvent în ficat si plam n. Uneori poate aparea peritonita carcinomatoasa.

Stadializarea TNM (tumora, nodul ganglionar, metastaza) permite stabilirea prognosticului si a atitudinii terapeutice:
-tumora: T1 prinderea mucoasei si submucoasei;
T2 prinderea musculare i;
T3 prinderea seroasei;
T4 prinderea organelor din jur.
-adenopatia : N0 lipsa invaziei ganglionar e;
N1 prinderea ganglionilor de vecinatate (p na la 3 cm de tumora);
N2 prinderea ganglionilor la distanta.
-metastaze : M0 absenta metastazelor;
M1 metastaze la distanta.

Diagnosticul cancerului gastric
Cel mai adesea se porneste de la un sindrom dispeptic, epigastralgie, pierdere ponderala progresiva sau de la un sindrom anemic neelucidat. Prezenta agregarii familiale de cancer gastric sau a unor leziuni precanceroase cunoscute poate atrage atentia.
Examenul obiectiv este de obicei sarac, dar în formele avansate va permite palparea unei mase epigastrice sau/si a unor adenopatii supraclaviculare (semnul Virchow).
Examenele paraclinice :
- biologic, se va remarca de obicei o anemie feripriva, moderata sau severa. Exista însa neoplasme gastrice, care pot merge fara anemie (linita plastica).
-***gastroscopia*** este metoda diagnostica de electie. Aceasta permite vizualizarea leziunii, aprecierea caracterelor ei (friabilitate, s ngerare) si preluarea de biopsii multiple pentru confirmarea obligatorie a diagnosticului histologic.
Din punct de vedere endoscopic, cancerul gastric avansat poate fi : protruziv, ulcerat sau infiltrativ (uneori tipurile acestea se pot intrica).
Cancerul gastric incipient (superficial - cel care prinde doar mucoasa si submucoasa) se clasifica din punct de vedere endoscopic (clasificarea japoneza):
-tipul I - protruziv

-tipul II- superficial: II a supradenivelat
II b plan
II c deprimat
-tipul III- excavat.
În general diagnosticarea cancerului gastric incipient (superficial) este rara în Europa, unde boala se descopera, în genere, înt mplator. În schimb, în Japonia, tara cu endemie mare de neoplasm gastric si unde cautarea endoscopica este activa (screenig în populatie generala peste 40 de ani), descoperirea este relativ frecventa. Bineînteles ca si prognosticul postoperator al cancerului gastric va depinde de stadiul descoperirii bolii. În cazul cancerului gastric incipient supravietuirea la 5 ani dupa operatie este de 95%.
-bariu pasajul gastric este în general o metoda depasita diagnostic, adresându-se în general neoplasmelor avansate sau cazurilor cu linita plastica (aici ajutorul diagnostic este bun).
Examenul radiologic nu poate diagnostica cazurile incipiente de boala si nu permite preluarea biopsiei. Se prefera endoscopia diagnostica per primam si nu verificarea unui examen radiologic dubios, din cauza riscurilor de scapare diagnostica a radiologiei.
-ecografia transabdominala poate evidentia prezenta unor metastaze hepatice sau eventual a unor adenopatii perigastrice. Uneori, efectuarea unei ecografii abdominale înt mplatoare poate descoperi o masa epigastrica "in cocarda", ceea ce poate sugera un neoplasm gastr ic (verificarea endoscopica ulterioara este obligatorie).
-***echo-endoscopia*** permite stadializarea T (tumora) prin aprecierea extensiei parietale gastrice (prinderea straturilor), dar si prezenta ganglionilor locoregionali.

Prognostic
Prognosticul cancerului gastric depinde de extensia TNM, de tipul histologic (slab sau bine diferentiat), de v rsta pacientului.
Supravietuirea este foarte buna doar în cancerele superficiale (95% la 5 ani). Operabilitatea cu intentie de radicalitate a cancerului gastric se poate realiza doar la 1/3 din cazuri, iar la acestia supravietuirea la 5 ani este de aprox.25%.

Tratament
A. Chirurgical. Tratamentul de electie si radical al cancerului gastric este chirurgia. Se realizeaza gastrectomia cu limfadenectomie. De obicei, se realizeaza o gastrectomie subtotala sau totala (cu esojejunostomie), depinz nd de localizarea si extensia tumorala.
B. Endoscopic. Cancerele depasite chirurgical pot eventual beneficia de un tratament endoscopic hemostatic cu argon Beamer (APC) sau aplicarea unor proteze endoscopice, în neoplasmele stenozante (cu rol paleativ).
De asemeni, se poate practica mucosectomia endoscopica la formele de cancer gastric incipient – "in situ" (ce prind doar mucoasa).

Aceasta consta în injectarea de ser fiziologic sub leziunea neoplazica si transformarea ei într -un "pseudopolip sesil", care apoi va fi efectiv polipectomizat. Piesa rezecata endoscopic va fi examinata morfopatologic în totalitate, pentru a se vedea daca rezectia a fost radicala.

C. Chimioterapia.

a)Chimioterapia pre- si postoperatorie

Studii recente au sugerat faptul ca aplicarea preoperatorie a chimioterapiei de inductie, urmata de chimio-radioterapie, determina un raspuns histopatologic important, conduc nd la cresterea supravietuirii.

Cele mai utilizate scheme de terapie combinata (recunoscute de catre National Comprehensive Cancer Network NCCN) includ pentru neoplasmele gastr ice localizate, nerezecabile, ca si *chimio-radioterapie preoperatorie* , 5-FU/leucovorin sau unul din urmatoarele regimuri: bazate pe 5-FU, cisplatin si irinotecan. Optiunile de *chimio-radioterapie postoperatorie* includ 5-FU/leucovorin sau 5-FU/cisplatin.

b)Chimioterapia paleativa

Cancerul gastric avansat este incurabil, însa chimioterapia poate avea un efect paleativ la pacientii simptomatici. Regimul chimioterapic recomandat în cancerul gastric avansat este *chimioterapie combinata, bazata fie pe cisplatin, fie pe 5-FU.*

Câtiva agenti chimioterapici si combinatii ale acestora s-au dovedit eficienti în cancerul gastric

În general însa **prognosticul** cancerului gastric ram ne rezervat. De aceea, se încearca gasirea unor protocoale de descoperire precoce a cancerului gastric, de îndepartare endoscopica a leziunilor precanceroase (polipi gastrici), de urmarire endoscopica periodica a stomacului operat (dupa 15 ani de la rezectie).

O problema mai spinoasa este aceea a infectiei cu Helicobacter Pylori, carcinogen de ordinul I (dupa OMS) pentru neoplasmul gastric. Se pune problema eradicarii acestei bacterii la unele categorii de pacienti (Consensul de la Maastricht), inclusiv la descendentii pacientilor cu neoplasm gastric sau la pacientii cu rezectii gastrice anterioare. Prevalenta foarte mare în populatia generala a infectiei HP, ar duce la costuri foarte mari (de nesuportat pentru sistemul sanitar), daca s -ar încerca eradicarea HP la întreaga populatie infectata.

Dezvoltarea, în viitor, a unui vaccin împotriva HP va rezolva, probabil, multe din problemele legate de cancerul gastric.

BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE
(INFLAMMATORY BOWEL DISEASE)

Def initie

Bolile inflamatorii intestinale au drept caracteristica inflamatia intestinala si sunt reprezentate de **boala Crohn** si de **colita ulcerativa** (sau **rectocolita ulcero-hemoragica**).

Epidemiologie

Aceste boli digestive sunt relativ raspândite în tarile dezvoltate din emisfera nordica, cu existenta unui evident gradient nord-sud (mult mai raspândite în Scandinavia decât în Peninsula Iberica), dar si a unui gradient vest-est (al dezvoltarii, al civilizatiei). De aceea, în România, chiar daca RUH a existat cu o oarecare frecventa, totusi formele severe sunt rare.

Privind boala Crohn si ea este înca destul de rara, dar în ultimii ani, o data cu "occidentalizarea" vietii de la noi (mod de alimentatie), se constata o crestere a frecventei. S-a pus întrebarea daca aceste maladii nu erau frecvente la noi sau nu erau diagnosticate? Prima ipoteza este mai plauzibila, deoarece bolile evolu nd timp îndelungat, nerecunoscute si deci netratate, ajung întotdeauna la complicatii chirurgicale (mai ales b. Crohn).

Desi tabloul celor doua afectiuni se poate asemana adesea, uneori chiar suprapunându-se, totusi, în general, ele au destul de multe deosebiri si de aceea le vom trata separat.

RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICA

Def initie

Reprezinta o boala inflamatorie intestinala, caracterizata prin atacuri recurente de diaree cu mucus si s nge, altern nd cu perioade de acalmie. Alte denumiri sunt: rectocolita hemoragica sau colita ulcerativa (în engleza – ulcerative colitis).

Tablou clinic

Tabloul clinic este caracterizat prin manifestari digestive si extradigestive.

Manifestarile digestive constau din episoade de diaree cu s nge, mucus si puroi. Mai apar durerile abdominale, tenesmele si crampele abdominale. Palparea abdomenului este dureroasa în hipogastru sau pe traiectul colonic. De obicei episoadele diareice au un numar de scaune de 3-10/zi (rareori mai multe), iar în puseele severe adesea pot aparea doar emisii de s nge, mucus si puroi. În afara episoadelor acute, scaunul poate fi chiar normal, sau se ajunge, eventual, la 2-3 scaune, dar de obicei fara s nge.

Manifestarile extradigestive sunt: anemia secundara pierderii sanguine, febra sau subfebrilitatea în puseu, pierderea ponderala, astenia. Uneori pot aparea artrita, eritemul nodos, uveita (relativ rar). Alte afectiuni ce pot aparea concomitent, dar în legatura cu RUH, sunt: colangita sclerozanta (ne vom g ndi la ea când un astfel de pacientul are un sindrom

colestatic), bolile hepatice, amiloidoza secundara, spondilita anchilozanta.

Fiziopatologie

În fiziopatologia IBD sunt incriminati mai multi factori. Acestia ar fi:

a) factori de mediu

b) factori imunologici

c) factori genetici

a) Factorii de mediu: microflora intestinala normala

Multa vreme s-au cautat agenti patogeni care ar putea explica aparitia bolii. Acestia au fost diversi agenti virali sau bacterieni (cum ar fi micobacterium). La ora actuala se considera ca însasi flora intestinala normala poate deveni un "trigger" pentru aparitia bolii prin anularea, la un moment dat a tolerantei imune normale a mucoasei intestinale. Trebuie cunoscut ca intestinul dezvolta în mod normal o toleranta la antigenele microbiene ale florei intestinale. Pierderea acestei tolerante va duce la aparitia bolii.

b) Factorii imunologici : defecte ale imunitatii locale la nivel de mucoasa

Sistemul imun mucos normal are remarcabila capacitate de a recunoaste imunogenii la care are toleranta si a-i respinge pe ceilalti. Acest lucru se realizeaza printr-o fina balanta între mecanismele proinflamatorii si cele antiinflamatorii. Celulele epiteliale intestinale au capacitatea de a produce citokine prin intermediul activarii macrofagelor. Aceste citokine, proinflamatorii sunt TNF alfa (tumor necrosing f actor), IL-1, Il-6, IL-8 (inter-leukine) etc. Participa de asemenea, în mecanismul imun, si limfocitele.

c) Factorii genetici : la ora actuala se considera cert ca în patogeneza IBD intervine predispozitia genetica.

În acest sens, exista o agregare familiala de IBD, 10-20% din pacientii cu IBD au o ruda cu aceeasi boala. Exista totodata, o diferenta etnica pentru IBD: astfel, ea este mai frecventa la albi si de 3-4 ori mai frecventa la evrei dec t la ne-evrei.

Ca o concluzie etiopatogenetica, IBD apare sub actiunea factorilor de mediu (care actioneaza ca un tragaci- "trigger"), pe un fond de predispozitie genetica. Natura factorilor de mediu nu este înca exact cunoscuta, dar se pare ca flora normala poate fi incriminata, dar cu pierderea tolerantei imune mucoase la antigenii microbieni ai florei normale.

Examene paraclinice

Examene paraclinice, care participa la diagnosticul de RUH, sunt: investigatiile biologice si investigatiile ce evidentiaza modificari morfologice.

Datele de laborator ce apar modificate în puseu sunt: prezenta anemiei de tip feripriv, cu hipocromie si sideremie scazuta, hipoalbuminemie prin pierdere, sindrom inflamator prezent (cresterea VSH-ului, leucocitoza uneori, proteina C reactiva crescuta).

Coprocultura este utila pentru a exclude o cauza infectioasa cum ar fi dizenteria bacteriana.

Datele endoscopice sunt absolut necesare, deoar ece aspectul rectocolonic demonstreaza usor diagnosticul. Tipice pentru RUH sunt afectarea totdeauna a rectului (recto-colita) si caracterul continuu al leziunilor endoscopice. De aceea, efectu nd o simpla **rectoscopie**, diagnosticul poate fi sugerat macroscopic, urm nd a fi apoi confirmat bioptic. La endoscopie, este aspectul tipic *în puseu* de mucoasa care "pl nge s nge". Mucoasa este friabila, cu ulceratii superficiale, cu eritem difuz, cu pierderea desenului vascular tipic, acoperita de mucus si puroi. În formele cronice apare aspectul de pseudopolipi inflamatorii. În *timpul remisiunii*, aspectul este diferit, deoarece fr agilitatea mucoasei este mai redusa, eventual persist nd s ngerarea la atingere cu endoscopul. Mucoasa are un desen vascular sters sau absent, iar pseudopolipii pot fi prezenti. Pentru evaluarea extinderii recto-colitei, efectuarea **colonoscopiei** totale este obligatorie.De multe ori, în fata unui puseu sever de rectocolita, începem explorarea cu o simpla rectoscopie, care ne pune diagnosticul endoscopic, urm nd ca ulterior, c nd apare o ameliorare clinica sa realizam colonoscopia totala, pentru stabilirea exacta a extensiei colonice.

Biopsia din mucoasa rectocolonica este obligatorie pentru diagnostic, ea demonstr nd infiltrat inflamator cu polimorfonucleare la nivelul mucoasei (nu a tuturor straturilor), prezenta criptabceselor, exulceratii. Aceasta permite si aprecierea severitatii leziunilor

Examenul radiologic , ca metoda clasica de diagnostic, astazi folosita foarte rar, va arata modificari mai ales în formele cronice, unde modificarile colonice sunt mai evidente. Vor aparea astfel la irigografie, în formele cronice, un aspect granular al mucoasei afectate, pseudopolipii, pierderea haustratiilor colonice normale, cu aparitia unui aspect tubular al colonului.

Ecografia transabdominala poate fi utila, prin aprecier ea gr osimii peretelui colonic patologic, în evaluarea din faza acuta (atunci c nd colonoscopia poate avea un risc crescut de perforatie) a extensiei colonice. Se va masura p na unde mucoasa colonica este îngrosata peste 5 mm (cel mai adesea av nd 7-10 mm grosime), put ndu-se astfel aprecia destul de bine extensia colonica. Aprecierea ecografica transabdominala a modificarilor colonului necesita un ecografist cu o buna experienta în acest domeniu.

Diagnosticul pozitiv se va pune pe baza prezentei diareei cu s nge, mucus si puroi, apoi pe temeiul aspectului endoscopic (rectosigmoidoscopie rigida sau flexibila ori colonoscopie), urmate de confirmarea prin biopsie.

Forme clinice

- ***Forma fulminanta;***
- ***Forma cronica intermitenta*** (cu episoade acute, pe fondul unor remisiuni aproape complete sau chiar complete);
- ***Forma cronica continua*** (mai rara, dar în crestere în ultima perioada).

Aprecierea severitatii se face dupa numarul de scaune si dupa intensitatea semnelor clinice (*clasificarea lui Trulove*). Astfel, avem forme usoare, medii si severe:

-forma usoara prezinta pâna la 4 scaune/zi, cu doar putin sânge si mucus, starea generala este buna, fara febra sau denutritie, iar anemia este discreta;

-forma medie, cu 4-6 scaune/zi, anemie, subfebrilitati;

-forma severa cu peste 6 scaune/zi, febra peste 38 grade C, anemie si hipoalbuminemie, sânge în cantitate mare în scaun, stare generala proasta.

Dupa ***localizarea RUH*** , exista mai multe forme:

-proctita sau proctosigmoidita (localizare rectala sau rectosigmoidiana);

-colita st nga (afectare p na la unghiul splenic);

-pancolita (afectarea întregului colon).

Diagnosticul diferential se va face cu urmatoarele afectiuni:

-neoplasmul de colon, mai ales cel stâng, care merge adesea cu rectoragie. Aceasta afectiune este prima la care trebuie sa ne gândim la un vârstnic cu rectoragie, iar examenul endoscopic va transa diagnosticul;

-dizenteria bacteriana sau alte cauze infectioase: Salmonella, Shigela, Campilobacter jejuni, Clostridium difficile (colita pseudomembranoasa), care se pot asemana clinic si partial endoscopic,iar coprocultura va demonstra germenul;

-colita ischemica - diagnostic endoscopic (localizare segmentara, de obicei în colonul descendent) si bioptic;

-colita de iradiere - istoric de iradiere abdominala terapeutica;

-colita colagena sau colita limfocitara - boli diareice cronice, cu diaree apoasa (dar fara emisie de sânge), la care aspectul endoscopic este normal (se mai numesc *colite microscopice*), dar biopsia va releva prezenta unei benzi colagene submucoase sau a unui infiltrat bogat limfocitar;

-boala Crohn, despre care vom vorbi pe larg mai t rziu; ea este caracterizata prin faptul ca are leziuni discontinue (RUH are leziuni continue), endoscopic apar ulceratii ad nci, uneori lineare, leziunile histologice prind întreg peretele (în RUH doar mucoasa) si sunt leziuni granulomatoase. Boala Crohn poate prinde orice segment al tubului digestiv, dar ceva mai frecvent ileonul terminal si colonul.

Evolutie

Evolutia este sub forma unor episoade de acutizare, cu durata variabila, de obicei saptam ni sau luni, urmata de remisiune.

Complicatii

Complicatiile posibile pot fi:

-megacolonul toxic - destul de rar în zona noastra geografica si care este un puseu deosebit de grav, cu febra, scaune afecale, leucocitoza,

abdomen acut (perforatie cu peritonita), deshidratare severa;
-stenoze intestinale (rare);
-sângerare masiva cu anemie severa;
-cancer de colon (în timp exista risc crescut);
-manifestari extradigestive severe.

Tratamentul

A. Igieno-dietetic. Regimul alimentar în puseu va fi unul de crutare digestiva, cu evitarea laptelui si a lactatelor (sm nt na, br nzeturi fermentate), a legumelor si fructelor crude, a dulciurilor concentrate. In puseele deosebit de grave se poate apela la nutritia parenterala pent ru c teva zile.

B. Tratamentul medicamentos depinde de intensitatea puseului.

În *puseele severe* se începe cu alimentatie parenterala, cu corectie lichidiana si electrolitica, cu corticoterapie, de obicei i.v., în doze de 250-500 mg hemisuccinat de hidrocortizon/zi (apoi Prednison oral 1 mg/kg corp/zi cu scadere progresiva cu 5-10 mg/saptamâna) si, în formele septico-toxice, se adauga antibioterapie, în special pe anaerobi (Metronidazol). Prednisonul se administreaza în doze de 40-60 mg/zi (depinde de sex, greutate corporala, intensitatea puseului); dozele se scad cu aprox.5-10mg/saptam na, astfel ca dupa câteva saptamâni se ajunge la o doza de întretinere de 10 mg.. Continuarea tratamentului se face cu *Salazopirina* 4-6 g/zi sau mai bine cu acid 5-aminosalicilic (*Mesalazina*), în doza de 3-4 g/zi (Salofalk, Pentasa, Asacol) – acesta reprezentând componentul activ al salazopirinei, iar efectele adverse sunt mai reduse (în special cele digestive).

În *formele medii* de RUH (4-6 scaune/zi sau mai multe), tratamentul este cu *Salazopirinã* 4-6 g/zi sau, de preferat cu acid 5-aminosalicilic (*Mesalazinã*), în dozã de 3-4 g/zi (Salofalk, Pentasa, Asacol) .

În *formele distale (rectosigmoidiene*), se poate administra un tratament local cu supozitoare, spuma sau microclisme cu salazopirina sau cu 5-aminosalicilic (Salofalk supozitoare 3x1/zi sau microclisme) sau corticoid topic (Budesonid).

În *formele usoare* , se administreaza un tratament cu mesalazina (5-ASA) 2-3 g/zi sau salazopirina 3-4 g/zi.

Tratamentul de atac al RUH va fi urmat de un tratament de întretinere (dupa reducerea sau disparitia simptomelor, cu doze mai reduse, pe o perioada de pâna la 6 luni (având ca scop prevenirea sau întârzierea recidivelor).

În *formele cronice continue* tratamentul este indefinit.

Uneori, în caz de insucces terapeutic cu corticoterapie sau Mesalazina, este necesara introducerea imunosupresoarelor-Azatioprina (Imuran 2-3 mg/kg corp, deci 100-150 mg/zi). Este vorba de formele corticorezistente. Tot în formele corticorezistente se poate administra mai nou un tratament cu anti TNF (infliximab).

În *formele cronice discontinue* se trateaza puseul acut cu doze mai crescute, iar în momentul remisiunii endoscopice si histologice, se trece la doze de întretinere. Întretinerea se face cu doze de salazopirina de aprox. 2-3 g/zi sau mesalazină, doze de 1,5 g-2g/zi.

Supravegherea endoscopica, alaturi de cea clinica poate fi utila pentru alegerea tratamentului, stabilirea dozelor si durata de tratament. Biopsia endoscopica poate aprecia mai bine efectul antiinflamator al terapiei si decide diminuarea dozelor.
Trebuie retinut ca exista remisiuni clinice, endoscopice si histologice. Este util sa se aprecieze alaturi de remisiunea clinica (reducerea numarului de scaune, disparitia s ngelui si a mucusului din scaun, disparitia tenesmelor rectale), si remisiunea endoscopica (mucoasa devine aproape normala, eventual ramâne o granulatie a ei sau o disparitie a desenului vascular normal). La fiecare endoscopie, trebuie prelevate biopsii pentru aprecierea stingerii procesului inflamator (biopsia are rol important în conducerea terapiei).
C. Tratamentul chirurgical este rar (foarte rar la noi) în caz de megacolon toxic, uneori perforatie sau s ngerare necontrolata terapeutic. Se practica colectomia totala sau proctocolectomia.
Dezvoltarea cancerului colorectal poate aparea la mai mult de 10 ani de boala, în caz de pancolita (întreg colonul prins) si cu displazii epiteliale severe. De aceea, supravegherea endoscopica este obligatorie la cazurile de RUH cu evolutie îndelungata.

BOALA CROHN

Def initie

Boala Crohn (BC) este tot o afectiune inflamatorie cronica a tubului digestiv, pe care va trebui sa o detaliem putin, pentru a ne face o imagine c t mai corecta asupra ei. Astfel, pentru a contrazice o conceptie clasica de ileita terminala, trebuie spus ca BC cuprinde ileonul terminal doar la aprox. 30% din cazuri, la aprox. 50% exista afectare ileo-colonica, iar uneori e afectat doar colonul. De fapt, orice segment al tubului digestiv poate fi afectat (inclusiv esofagul, stomacul, duodenul sau apendicul, dar mult mai rar).

Etiopatogenie

Etiopatogenia nu este clar cunoscuta, existând mai multe teorii etiologice. Au fost evocate implicarea unor bacter ii (micobacterium, pseudomonas), rolul unor virusuri, alergia alimentara, factorii de mediu ca si fumatul sau agentii industriali; factorii genetici (familiali sau etnici) participa la aparitia si întretinerea bolii. Astfel, predispozitia genetica pentru BC este mare, risc crescut, la populatia evreiasca. Rolul factorilor imuni (umoral si celular), al stresului în declansarea unor pusee este cunoscut.

Tablou clinic

Tabloul clinic poate fi uneori sters sau absent, iar alteori poate fi sugestiv pentru boala. Ceea ce este important, este sa ne g ndim la aceasta entitate clinica, sa-i cautam semnele pentru diagnostic.
Semnele clinice tipice sunt:
a)digestive:

- diareea (fara sânge)
- dureri abdominale
- malabsorbtia
- leziunile perianale (fistule perianale adesea delabrante, tipice pentru această boală).

b)extradigestive:

- febra sau subfebrilitati
- astenia
- pierdere ponderala
- artrita
- eritem nodos
- uveita etc.

Contextul clinic în care ne putem gândi la aceasta boala sunt: diareea cronica (chiar daca sunt doar 2-4 scaune/zi), cu subfebrilitate, astenie, leziuni perianale (fistule delabrante).

Examenul clinic poate releva un abdomen difuz dureros la palpare, uneori palparea unei mase în fosa iliaca dreapta, prezenta unor fistule cutanate. Trebuie remarcat ca, totdeauna c nd palpam o masa tumorala abdominala ea trebuie evaluata, deoarece e posibil sa fie un neoplasm.

Diagnostic

Diagnosticul bolii nu este totdeauna usor si adesea avem surpriza ca el sa se faca fie ***intraoperator*** (cu ocazia unei interventii pentru o complicatie), fie cu ocazia unei complicatii cum ar fi o fistula digestiva. Mijloacele de diagnostic nu sunt totdeauna la îndemâna peste tot(cum ar fi colonoscopia totala cu ileoscopia), ceea ce explica adesea pierderea diagnostica înca mare.

Diagnosticul se bazeaza în primul rând pe ***endoscopie cu biopsie.*** Se vor descoperi leziuni aftoide, ulceratii ad nci, lineare, aspect al mucoasei în "piatra de pavaj"-ulceratiile în mucoasa inflamata vor împarti mucoasa sub aspectul unui pavaj, cu prezenta unor zone de stenoza inflamatorie. Aceste leziuni pot fi în ileonul terminal, colon, dar si în esofag sau duoden. Deci, se vor folosi *colonoscopia totala* cu evaluarea ileonului terminal, dar si *gastro-duodenoscopia* . *Biopsia* este obligatorie, ea relevând aspectul inflamator transmural (deosebit de aspectul din RUH) de tip *granulomatos*. Prezenta ulceratiilor profunde, a fibrozei, fisurilor este regula.

Examinarea radiologica , mai putin fidela, este utila acolo unde endoscopia nu este accesibila. Se poate utiliza *irigografia cu reflux ileal* , sau *enteroclisma* (administrare de bariu prin sonda duodenala) pentru a demonstra leziunile ileonului terminal sau chiar bariu pasaj, cu urmarire la 1,2,3 si 4 ore. Aspectul patologic: "pietre de pavaj" în ileonul terminal, prezenta unor zone de stenoza si dilatare supraiacenta, prezenta de fistule.

Enterocapsula reprezinta cea mai noua achizitie diagnostica pentru evaluarea intestinului subtire. Capsula, de dimensiunile unei capsule de medicament, se înghite si transmite imagini din tubul digestiv cu ajutorul unui sistem „cordless". Pretul unei singure capsule de unica folosinta este

mare, de aproximativ 500 Euro, dar fidelitatea imaginilor achizitionate este foarte buna. Nu este indicata folosirea capsulei endoscopice în suspiciunea de stenoza digestiva, din cauza riscului de impactare a acesteia. Enterocapsula poate releva leziuni de mici dimensiuni din zone altfel neexplorabile de intestin subtire.

Examinarea ecografica transabdominala va releva îngrosarea peretelui intestinal în zona de inflamatie, put nd astfel evalua extinderea zonei afectate. Se pot evalua zonele de stenoza si dilatare, prezenta unor eventuale complicatii, ca perforatia, fistulele. Necesita un examinator dedicat, cu experienta în domeniul ecografiei digestive.

Entero CT sau EnteroRMN sunt metode moderne care evidențiază afectarea jejuno-ileală.

Tabloul biologic în puseu va releva sindromul inflamator cu cresterea VSH, leucocitozei, fibrinogenului, proteinei C reactive. Anemia si hipoalbuminemia pot aparea.Un test biologic pentru cazurile de suspiciune este determinarea ***calprotectinei fecale.***

Stadializarea bolii

Stadializarea bolii se face dupa mai multi parametri, care formeaza indicii Best sau **CDAI** (Crohn Disease Activity Index). Acesti parametrii ar fi: numarul de scaune/zi, durerile abdominale, starea generala, simptomele extradigestive (febra, artrita), folosirea de antidiareice, palparea unei mase abdominale, prezenta anemiei si pierderea ponderala.Pe baza CDAI se apreciaza severitatea unui puseu.

Clasificarea Montreal a bolii Crohn: **A L B** (**A**ge, **L**ocation, **B**ehavior):

A (**A**ge at diagnostic) :
A1 < 16 ani
A2 17-40 ani
A3 >40 ani

L (**L**ocation) :
L1 ileonul terminal
L2 colon
L3 ileo-colon concomitent
L4 boala izolata la nivelul tractului digestiv superior

B (**B**ehavior) :
B1 forma ne-stenozanta, ne-penetranta
B2 forma stenozanta
B3 forma penetranta, fistulizanta.
P – manifestari perianale

Diagnosticul diferential se face cu:
-RUH
-colita ischemica, colita de iradiere;
-neoplasmul de colon;
-apendicita acuta.

Evolutie

Evolutia bolii este caracterizata prin recidive. În general, mai mult

de 50% din cazuri recidiveaza dupa o rezectie initiala. Unele studii au aratat ca frecventa recidivelor este invers proportionala cu intervalul de timp de la diagnostic la prima rezectie.

Complicatii

Complicatiile sunt o regula a bolii. Acestea sunt:

- stenozele
- fistule interne sau externe
- perforatia
- formarea de abcese
- starea septica (rara).

Tratamentul BC

În ***faza acuta*** a bolii, se începe cu *prednison* (eventual Hidrocortizon hemisuccinat daca este nevoie i.v.), în doza de aprox. 60 mg/zi, scaz nd doza cu 10 mg/saptam na, astfel ca se ajunge la aprox 10-15mg/zi dupa cca. 6 saptam ni de tratament. Se continua cu aprox. 10 mg/zi, timp de 6 luni daca este remisie clinica. În localizarile colonice se poate asocia cu *mesalazina* 1,5-2 g/zi. *Metronidazolui* 500-1000 mg/zi (dar nu mai mult de o luna, mai ales pentru localizarile colonice si în special anorectale-fistule) poate fi de ajutor.
Tratamentul cronic al BC se va efectua cu *Imuran* (azatioprina) 2-3 mg/kg corp/zi.
Aparitia unui nou corticoid cu actiune topica locala (*Budesonid*) si cu efecte sistemice minime, a adus ameliorari terapeutice. Se administreaza mai ales în formele ileale sau ileo-colonice. Doza de atac este de 9 mg/zi, iar cea de întretinere de 3 mg/zi (tablete de 3 mg) (preparate Budenofalk sau Entocort), tratamentul de atac administrându-se pentru max.2 luni. In formele corticorezistente, se poate folosi si Ciclosporina, în puseul acut.
In mod practic, în puseul acut de boala începem terapia cu un corticoid oral (Prednison sau Budesonid), iar terapia de întretinere se face cu Imuran (100-150 mg/zi), care se administreaza 1-2 ani.
În formele severe de BC, în special cele fistulizante, se indica un tratament cu medicatie antiTNF (Tumor Necrosis Factor), cu preparatul Remicade (infliximab). Acesta se administraza în perfuzie la 2 saptamâni..
(3 administrari), putând realiza uneori remisiuni spectaculoase. Adalimumabul este o altă alternativă terapeutică
Controlul diareei se poate face cu imodium sau codeina.
Tratamentul chirurgical se adreseaza în special *complicatiilor,* cum ar fi stenozele segmentare sau perforatiile sau formelor neresponsive la terapia medicamentoasa. Interventiile pot fi rezectii segmentare cu anastomoza sau, mai rar, colectomia cu anastomoza ileorectala sau panproctocolectomia cu ileostomie (în formele recidivante severe si invalidizante).
Uneori se încearca procedee endoscopice de recalibrare a stenozelor (dilatare cu balonas).
Dupa rezectii segmentare, terapia prelungita cu mesalazina sau imuran poate preveni recidivele sau poate sa remita puseele.

CANCERUL COLORECTAL

Cancerul colorectal reprezinta o problema de sanatate publica, av nd în vedere ca în multe tari europene este primul pe lista neoplaziilor. Chiar daca neoplasmul pulmonar predomina la barbati, iar cel ginecologic la femei, însumarea pe cele doua sexe face ca, în multe state, neoplasmul colorectal sa fie prima cauza de malignitate.

Epidemiologie

În Franta este pe primul loc (15% din totalul cancerelor), iar în Rom nia este primul dintre cancerele digestive. Frecventa cancerului colorectal variaza cu zona geografica, fiind foarte frecvent în Europa si SUA, dar mai putin frecvent în America de Sud si Africa. Aceste diferente geografice tin în primul r nd de obiceiurile alimentare si în oarecare masura de factori genetici.

Incidenta acestui cancer este de aproximativ 30-40 la 100.000 de locuitori în tarile din Europa de vest, iar în România de aprox. 10/100000 locuitori (cu oarecare rezerve asupra raportarii).

Privitor la raportul dintre sexe, pentru colon, este aproape egal, iar pentru rect, el este în defavoarea barbatilor (B/F aprox. 1,5-2/1).

Problema speciala a acestui cancer este ca el este oarecum prevenibil, deoarece la ora actuala este clar stabilita filiatiunea neoplasmului (adenom-carcinom), astfel ca depistarea endoscopica activa a polipilor si îndepartarea lor vor preveni aparitia. De asemenea, este cunoscut rolul factorului genetic (sindromul Lynch) în aparitia neoplaziei de colon.

Etiopatogenie

Pentru neoplasmul de colon sunt stabiliti mai multi factori implicati în producerea lui. Astfel exista:

-rolul factorilor alimentari;
-rolul (discutabil) al acizilor biliari;
-rolul starilor predispozante.

a)***Factorii alimentari*** sunt implicati în etiopatogenia acestui neoplasm (pe baza unor studii epidemiologice), consider ndu-se ca protectori consumul de verdeturi, dieta cu fibre, calciul si vitaminele. Factori alimentari negativi sunt considerati: excesul de grasimi animale si proteine, carnea rosie, alcoolul si aportul caloric excesiv.

b)***Rolul acizilor biliari*** în etiopatogenie ram ne discutabil, dar exista studii experimentale care le arata implicarea. Unele studii epidemiologico-clinice au aratat o relatie intre colecistectomie si cresterea frecventei neoplasmului de colon (mai ales de colon drept). Aceste studii îsi asteapta confirmarea.

c)***Starile predispozante*** pentru neoplasm de colon se considera a fi:

-polipii colo-rectali;
-polipoza colica familiala;
-bolile inflamatorii ale colonului (rectocolita ulcero-hemoragica si

boala Crohn cu evolutie îndelungata) ;
-predispozitia familiala;
-sindromul Lynch.

Polipii colo-rectali reprezinta o situatie frecventa în practica gastroenterologica, astfel ca aproape 10% din persoanele de 50 de ani si p na la 30% din persoanele de peste 70 de ani prezinta polipi colonici. Acesti polipi pot fi: adenomatosi (adenoame) si hiperplazici.

Polipii adenomatosi (polipi adevarati) sunt de mai multe tipuri histologice: tubulari, tubulo-vilosi si vilosi. Cel mai mare potential de malignizare îl au polipii vilosi, iar cel mai mic cei tubulari. Polipii hiperplazici (inflamatori) nu au potential de malignizare.

Evolutia polipilor spre malignitate pare a tine de factori genetici (familiali), factori metabolici (efectul co-carcinogen al acizilor biliari) si factori alimentari (efectul negativ al lipsei verdeturilor si fibrelor). Polipii au un risc malign cu at t mai mare, cu c t au dimensiuni mai mari (în general cei peste 2 cm diametrul), cu cât sunt mai numerosi si au la biopsie displazie mai severa. Pornind de la aceste premise privind relatia polipneoplasm, sunt necesare descoperirea prin colonoscopie a polipilor si realizarea polipectomiei endoscopice, realiz ndu-se astfel cea mai buna profilaxie a neoplasmului recto-colic.

Polipoza colica familiala reprezinta o situatie patologica cu caracter genetic, caracterizata prin prezenta a mai mult de 100 de polipi în recto-colon, ce apar înaintea v rstei de 30 de ani. Transmiterea genetica este autosomal dominanta, iar evolutia polipilor spre cancer este regula. De aceea, sunt necesare cercetarea activa a transmiterii în familiile afectate a acestui defect si realizarea colectomiei totale cât mai precoce, înainte de aparitia malignizarii.

Bolile inflamatorii ale colonului cu evolutie îndelungata cresc riscul de neoplasm de colon. Acest risc este de aproximativ 10% dupa 25 de ani de evolutie a rectocolitei ulcerohemoragice (riscul începe sa devina semnificativ doar dupa mai mult de 10 ani de evolutie a bolii). Riscul este mai mic în caz de boala Crohn cu evolutie îndelungata.

Predispozitia familiala – reprezinta un risc crescut pentru descendentii unei familii cu cancer de colon (cresterea frecventei cancerului de 2-3 ori pentru rudele de gradul înt i).

Sindromul Lynch sau ***cancerul colorectal nonpolipoidal ereditar*** (fara trecerea prin faza de polip si cu implicare ereditara importanta) se caracterizeaza prin prezenta la mai multi membri ai unei familii, aparitia la v rsta t nara a cancerului si asocierea, deseori, cu alte neoplazii (cel mai adesea ovar si endometru). Criteriile Amsterdam pentru diagnosticul de sindrom Lynch sunt: cel putin 3 membri ai unei familii cu diagnosticul (histologic) de carcinom colonic, dintre care unul sa fie ruda de gradul I, la o generatie transmiterea sa se faca la doua generatii succesive si cel putin la un caz diagnosticul de cancer sa fi fost pus sub 50 de ani.

Elementele care sugereaza ca este un sindrom Lynch sunt descoperirea unui neoplasm de colon la v rsta t nara si agregarea familiala.

În acest sindrom, neoplasmul este adesea situat în colonul drept si poate fi sincron (neoplasm cu alta localizare exist nd în acelasi timp) sau metacron .

Anatomie patologica

Mai mult de jumatate din cancerele de recto-colon sunt situate în rectosigmoid. În ceco-ascendent apar aprox. 20% din cazuri. Histologic, cancerele de colon sunt adenocar cinoame, care macroscopic pot fi vegetante, ulcero-vegetante sau stenozante.

Stadializarea neoplasmului de colon se face fie în sistemul TNM (tumora-nodul-metastaza) sau, mai frecvent, dupa ***clasificarea Dukes*** , în urmatoarele stadii (A,B,C si D):

-stadiul A – tumora localizata la mucoasa;
-stadiul B1 – tumora ce ajunge la musculara proprie;
-stadiul B2 – tumora invadeaza întreg peretele colonului (fara afectare ganglionara)
-stadiul C – tumora cu prinderea ganglionilor loco-regionali;
-stadiul D – metastaze în organe la distanta.

Supravietuirea postchirurgicala depinde de stadiul Dukes în momentul interventiei, ea fiind la 5 ani de aprox.90% în stadiul A si de aprox. 50% în stadiul C.

Tablou clinic

Tabloul clinic al cancerului de colon este relativ sugestiv în formele avansate de boala.

Semnele cele mai tipice sunt: rectoragia, tulburarile de tranzit, sindromul subocluziv, sindromul anemic.

Rectoragia este un semn important si apare mai ales în neoplasmele cu localizare st nga (este rara în neoplasmul de ceco-ascendent). În functie de localizarea neoplasmului, s ngele poate fi rosu, visiniu, poate sa fie amestecat cu scaunul, sa-l tapeteze; poate fi doar emisie de scaun sau scaun cu glere. De mare importanta practica este atitudinea pacientului si mai ales a medicului în fata unei rectoragii. Astfel, rectoragia la pacientul adult si v rstnic va fi considerata întotdeauna ca posibil maligna si doar dupa excluderea unei cauze serioase se va considera posibilitatea unei boli hemoroidale sau a unei fisuri anale. Folosind aceasta strategie vom avea o sansa mai mare de a descoperi în timp util un neoplasm si de a nu înt rzia nejustificat prin supozitia prezentei unor hemoroizi.

Tulburarile de tranzit pot sugera uneori un neoplasm de colon. Constipatia rebela si exacerbata poate sugera un neoplasm de colon st ng, iar diareea poate aparea în neoplasmul colonului drept. Bineînteles ca nu orice tulburare de tranzit poate sugera un neoplasm, dar împreuna cu alte semne, mai ales la un v rstnic, poate reprezenta un semnal de alarma.

Sindromul subocluziv , cu oprire intermitenta si incompleta a tranzitului fecalo-gazos, poate ridica suspiciunea de neoplasm de colon.

Sindromul anemic poate fi un semn de neoplasm de colon.

Anemia este de tip feripriv (hipocroma, microcitara) put nd fi o anemie usoara sau moderata. Nu este obligatoriu sa fie precedata de rectoragie, deoarece pierderile microscopice (oculte) sunt frecvente. Dar, în fata unui sindrom anemic fara o pierdere sanguina vizibila, trebuie ca medicul sa se g ndeasca la o pierdere microscopica prin colon si deci la un neoplasm . Neoplasmul de colon este adesea complet asimptomatic, mai ales în stadiile incipiente. Satisfactia descoperirii de catre medic a unei mase tumorale abdominale (neoplasm avansat) sau a unui ficat tumoral metastatic este nula, deoarece cazul este de obicei depasit terapeutic. Din nefericire, exista, totusi, cazuri la care diagnosticul de neoplasm de colon se pune cu ocazia unei interventii de urgenta pentru ocluzie intestinala.

Diagnostic

Diagnosticul neoplasmului recto-colonic se face prin urmatoarele mijloace diagnostice:

-rectoscopia rigida (neoplasmul rectal);
-rectosigmoidoscopia flexibila (neoplasmul rectosigmoidian);
-colonoscopia;
- colonografia –CT;
-irigografia
-testul Hemocult, ca test screening (sau testul imunologic de hemoragii oculte in scaun-FIT).

Rectoscopia rigida necesita un rectoscop rigid, metalic si permite examinarea a aprox. 20-25 cm din rectosigmoid. Aparatul nu este scump, tehnica nu este dificila si permite un diagnostic de cancer rectal. Împreuna cu tuseul anal si anoscopia (care diagnostica patologia canalului anal si a ampulei rectale), poate evalua corect regiunea distala a tubului digestiv.

Rectosigmoidoscopia flexibila utilizeaza sigmoidoscopul flexibil (fibroscopul) pentru diagnostic. Permite evaluarea exacta a colonului st ng (cel mai adesea p na la unghiul splenic al colonului), locul unde se afla 70-80% din neoplasmele de colon. Tehnica este relativ facila, pregatirea pacientului se poate face doar cu clisme (2 clisme cu Enemax), iar disconfortul pacientului nu este foarte mare (examenul se face si ambulator).

Colonoscopia este metoda ideala de examinare a colonului, deoarece poate vizualiza orice leziune în colon si permite preluarea de biopsii. Permite si masuri terapeutice, cum ar fi polipectomia endoscopica (profilaxie secundara a neoplasmului de colon). Colonoscopia este o tehnica medicala laborioasa, relativ scumpa, cu disconfort pentru pacient (relativ dureroasa) si o pregatire a colonului speciala (purgatie cu 3-4 litri de Fortrans în preziua examenului). Este singura care poate evidentia leziuni vasculare ale colonului (angiodisplazia colonului), anemia neexplicata, si poate face si hemostaza endoscopica.

Irigografia evidentiaza colonul prin opacifierea retrograda a colonului cu substanta baritata. Tehnica în dublu contrast (utilizând si insuflarea de aer) este utila. Nu permite biopsie din leziunile suspecte si nu permite masuri

terapeutice (polipectomie). Tehnica a fost metoda cea mai rasp ndita de evaluare a colonului, dar are o sensibilitate diagnostica net inferioara colonoscopiei. Metoda este tot mai mult înlocuita de colonoscopie, odata cu cresterea numarului de centre de endscopie de calitate.
Mai nou, folosirea ***CT spiral*** ("**Colonoscopie virtuala" sau colonografie CT**), permite pe baza unui CT abdominal , reconstructia "virtuala" a colonului si care permite diagnosticul patologiei de tip neoplasm sau polipi colonici. Metoda este în dezvoltare , are dezavantajul lipsei posibilitatilor de preluare de biopsii din leziuni si a posibilitatilor de polipectomie.
Echoendoscopia (ecografia transrectala) permite aprecierea extensiei în straturi a neoplasmului si se foloseste pentru aprecierea extensiei tumorale, în regiunea rectala (ecografie transrectala).
Testul Hemocult permite determinarea hemoragiilor oculte în scaun. Este un ***test screenig*** , populational si se ***adreseaza persoanelor asimptomatice*** si care are ca scop descoperirea persoanelor suspecte, ce vor fi supuse apoi examinarilor endoscopice.
Testul Hemocult este recomandat se fie facut anual, în general dupa vârsta de 50 de ani. Testul *Hemocult II* , mai modern, nu necesita o pregatire speciala (regim fara carne) si are o sensibilitate superioara, iar testul *hemocult imunologic* (FIT) evidentiaza în scaun prezenta hemoglobinei umane (nu necesita un regim special, înainte de test).
Testele genetice din scaun, care urmaresc evidentierea ADN-ului modificat, sunt teste moderne de screening (dar mult mai costisitoare).

Diagnosticul diferential al cancerului de colon
Problemele de diagnostic diferential ale acestei afectiuni sunt date în special de diferentierea rectoragiei. Principalele cauze sunt:
-boala hemoroidala si fisura anala;
-boala Crohn;
-rectocolita ulcerohemoragica;
-diverticuloza colonica;
-colita ischemica si colita radica (postradioterapie) ;
-angiodisplazia colonica (s ngerare predominant în colonul drept, la v rstnici, prin leziuni de tip angiomatos).
În fata unui sindrom anemic, se va cauta daca anemia este de tip feripriv, iar în aceasta situatie, cauza cea mai probabila si mai putin evidentiabila tine de tubul digestiv (esogastric, intestin sau colon).

Evolutie
Evolutia neoplasmului de colon depinde de momentul descoperii si respectiv operarii. În cazul unui stadiu Dukes A, supravietuirea la 5 ani este de aproximativ 90%, iar în Dukes C de aproximativ 50%. În fata unui neoplasm cu metastaze hepatice (Dukes D), supravietuirea este foarte redusa.

Complicatiile cele mai frecvente ale neoplasmului de colon sunt metastazarea, ocluzia intestinala, perforatia.

Tratament

Tratamentul neoplasmului de colon este cel ***chirurgical***. Interventia se va face c t mai repede, iar tipul de interventie va depinde de localizare. Evaluarea preoperatorie va cuprinde evaluarea extensiei ganglionare c t si a metastazarii pulmonare, hepatice sau peritoneale.

Chimioterapia postchirurgicala este indicata pacientilor din stadiile Dukes B2 si C. Se folosesc scheme ce contin 5 fluoro-uracil, asociat cu acid folinic sau alte scheme actuale mai potente. Având în vedere cresterea supravietuirii postchimioterapie, este indicat ca, dupa chirurgie, pacientul sa fie trimis pentru continuarea tratamentului la medicul oncolog.

Terapia antiangiogenica

Bevacizumab (Avastin) inhiba activitatea factorului de crestere al endoteliului vascular (VEGF). Studiile clinice au demonstrat ca asocierea acestuia la regimurile chimioterapice îmbunatateste supravietuirea pacientilor cu neoplasm colorectal metastatic.

Radioterapia se adreseaza în special cancerului rectal și anal, care, prin pozitia în micul bazin, nu poate fi întotdeauna corect rezecat (cu evidare ganglionara).

Profilaxia cancerului colonic reprezinta o cerinta actuala a medicinei, av nd în vedere locul fruntas al acestui neoplasm în lume.

-profilaxia primara consta din masurile de educatie alimentara care se întind pe un numar mare de ani si care constau din educatia populatiei de a consuma c t mai multe verdeturi, o dieta bogata în fibre (p ine integrala, cereale), calciu si de a reduce grasimile, excesul de proteine (mai ales carne rosie).

-profilaxia secundara consta în înlaturarea cauzelor ce pot duce la neoplasm colonic, în special descoperirea polipilor si realizarea polipectomiei endoscopice. Descoperirea polipilor în populatia generala este destul de dificila din cauza numarului imens de explorari endoscopice ce ar trebui facute. De aceea, se recomanda teste de tip Hemocult anual sau la 2 ani, dupa v rsta de 50 de ani, urmate de colonoscopie la persoanele gasite cu test pozitiv O alta strategie este realizarea unei colonoscopii de control tot la 5 ani, dupa v rsta de 50 de ani. Colonoscopia de supraveghere mai trebuie efectuata la persoanele cu risc crescut de cancer: boli inflamatorii ale colonului, la descendentii persoanelor cu cancer de colon, istoric de polipi colonici.

Screeningul molecular genetic va reprezenta în viitor metoda ideala de profilaxie secundara, prin decelarea mutatiilor genetice predispozante pentru neoplasm de colon.

Screningul cancerului de colon este o metoda costisitoare de descoperire a cancerului în stadii incipiente sau a polipilor colonici, dar este absolut indispensabila daca dorim reducerea mortalitatii prin aceasta boala.

Dupa rezectia chirurgicala a unui neoplasm de colon, se poate

utiliza dozarea ACE (antigenul carcino-embrionar), pentru evidentierea aparitiei eventualelor recidive locale. Urmarirea ecografica (la 3 luni) si eventual CT (6-12 luni), în primii 3-5 ani pentru eventualele metastaze hepatice este necesara.

COLONUL IRITABIL

Def initie

Colonul iritabil reprezinta o ***patologie functionala*** cu mare rasp ndire în populatie. O mare parte din pacientii consultati ambulator în gastroenterologie prezinta un tablou de tip colon iritabil.

Colonul iritabil reprezinta o boala functionala, caracterizata prin tulburare de tranzit, ce consta în general din alternarea constipatiei cu diareea, dureri abdominale difuze (in general sub forma unor crampe), uneori emisia de mucus. Nu fac parte din acest tablou: rectoragia, anemia sau pierderea ponderala.

Colonul iritabil a fost denumit cu o multime de sinonime, cum ar fi intestinul iritabil, diareea nervoasa, dar probabil cea mai sugestiva denumire ar fi de "unhappy colon" (colon nefericit).

Pacientii cu colon iritabil consulta în general o multime de medici, de la medicul de familie, la cel internist, gastroenterolog si chiar chirurg, pe de o parte din cauza "oncofobiei" (frica de cancer), dar si din cauza evolutiei îndelungate a bolii. De obicei, sunt pacienti preocupati de boala, anxiosi, depresivi sau adesea lucr nd în conditii de stres prelungit. Nevroza anxios-depresiva este frecventa la acesti pacienti, astfel ca în fata medicului ei vor prezenta o istorie a bolii foarte amanuntita, detaliata, adesea cu accente dramatice. Fondul bolii poate fi de constipatie (legata de absenta de fibre din alimentatie si sedentarism), cu aparitia de scaune cu mult mucus sau scaune diareice, ce apar cel mai adesea în stari emotionale, stres.

Colonul iritabil este o *boala functionala* , deci leziunile organice, decelabile prin tehnici paraclinice, sunt absente.

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. Simptomele cel mai adesea dispar în perioadele de relaxare, concediu etc.
- *tulburarile de tranzit* sunt frecvente, caracteristica fiind alternanta constipatiei cu diareea. Emisia scaunului este deseori sub forma de schibale (scaune dure, fragmentate), acoperite cu mucus. Adesea poate aparea falsa diaree, în care, dupa aceste scaune dure, urmeaza continuarea cu scaun lichid de iritatie colonica. Scaunele diareice apar ocazional, cel mai frecvent sub forma unor scaune imperioase, matinale, postprandiale sau la emotii (înainte de examene).
- *emisia de mucus* este frecventa, însoteste eliminarea scaunului (în special cel dur, sub forma de schibale). S ngele nu apare în scaun în tabloul de colon iritabil, dar scaunele dure, tari pot crea fisuri anale ce pot s ngera.
- *balonarea* este frecventa la pacientii cu colon iritabil, fiind localizata difuz, sau pacientul o resimte în special în anumite zone ale abdomenului. Emisia de gaze poate usura suferinta pacientului în mod

tranzitoriu.

Diagnostic

Diagnosticul de colon iritabil se face prin excluderea bolilor organice ale colonului, deci pe baza unor explorari paraclinice.
Exista anumite criterii care sugereaza colonul iritabil, denumite ***criteriile Manning*** (dupa numele autorului care le-a descris):
-dureri abdominale care cedeaza dupa emisia de scaune
-scaune ce devin mai frecvente si mai moi în prezenta durerii
-balonare, distensie abdominala
-senzatia de evacuare incompleta a rectului
-elimimarea de mucus la scaun
-caracterul imperios al defecatiei.
Criteriile Manning au fost revazute si usor modificate la Roma (modificari privind pasajul scaunului), ele devenind ***criteriile de la Roma I*** , ***criteriile Roma II*** si mai recent ***criteriile Roma III*** .

Diagnosticul paraclinic

Diagnosticul paraclinic al colonului iritabil consta în *excluderea bolilor organice abdominale* si recurge la urmatoarele investigatii:
- anoscopie, rectoscopie, colonoscopie (eventual irigografie), pentru evidentierea absentei patologiei organice de colon;
- gastroscopie, pentru evidentierea eventualelor suferinte gastrice;
- ecografie abdominala si pelvina, pentru evidentierea suferintelor colecistului, pancreasului, organelor genitale;
- evaluarea radiologica a intestinului (enteroclisma sau bariu pasaj cu urmarire) sau enteroscopie pentru patologie organica enterala.
Diagnosticul de colon iritabil se pune prin excluderea leziunilor organice la aceste investigatii si prin criteriile de încadrare clinica în colon iritabil (criteriile Manning sau Roma).

Diagnosticul diferential

Diagnosticul diferential al colonului iritabil se face cu:
- neoplasmul ano-rectal si neoplasmul de colon;
- boli inflamatorii colonice (RUH, boala Crohn);
- diverticuloza colonica si diverticulita;
- deficitul de lactaza;
- dispepsia functionala.

Evolutie

Evolutia colonului iritabil este favorabila, deoarece nu apar complicatii.
În general, boala evolueaza vreme îndelungata, cu perioade mai linistite sau cu exacerbari, de obicei legate de stres. Exista unele situatii în care colonul iritabil este asociat cu diverticuloza de colon (av nd în vedere ca diverticuloza este o boala frecventa mai ales la oamenii mai în v rsta).

Tratamentul colonului iritabil

Tratamentul acestei boli este în general dificil, iar rezultatele se lasa deseori asteptate. Fiind vorba de o patologie functionala în care componenta psihica este destul de importanta, rolul echilibrarii psihice este, el însusi, important.

1. ***Dietetic.*** Dieta va fi, în cazurile în care predomina constipatia, una bogata în fibre alimentare. Daca dieta nu este suficienta, constipatia se va combate cu laxative de tip Forlax (cresc volumul scaunului). Se va indica o dieta pe care pacientul o tolereaza, evit ndu-se alimentele ce produc simptome.

2. ***Medicamentos.*** Terapia va consta din:

- *antidiareice*, care combat diareea (în cazuri cu diaree), cum sunt Smecta (smectita) sau Imodium (loperamid).
- *antispastice*. Durerile se combat cu medicatie de tip antispastic: Spasmomen (blocant al canalelor de calciu), Debridat, Duspatalin, Colospasmin, No-Spa. Medicatia se administreaza la nevoie, încerc nd sa se gaseasca cea eficienta la pacientul tratat (se schimba medicatia p na se descopera medicamentul cu efect maxim).
- *sedative*. Medicatia sedativa este adesea utila (Hidroxizin, Rudotel), la fel psihoterapia. Adesea infirmarea diagnosticului de neoplasm de colon (pe care pacientul si-l imagineaza), poate duce la ameliorarea simptomelor. În colonul iritabil, dieta si terapia sunt în general individualizate, iar rolul încrederii pacientului în medicul curant este important.

BOALA CELIACA

Def initie

Boala celiaca sau enteropatia glutenica este o boala intestinala cronica, caracterizata prin diaree, steatoree si malabsorbtie, generata de intoleranta la gluten (consumul de fainoase cu continut glutenic). Elementul morfologic este reprezentat de atrofia mucoasei jejunale, iar dieta fara gluten duce la ameliorarea clinica si histologica a bolii.

Epidemiologie

Afectiunea este rasp ndita în zonele cu climat temperat si are o evolutie cronica, cu aparitie sau exacerbare dupa consumul de fainoase din gr u.

Prevalenta bolii este între 10 si 30 cazuri la 100.000 de locuitori.

Boala a fost amplu descrisa în Olanda dupa cel de al II-lea Razboi Mondial, deoarece lipsa de gr u din timpul razboiului a dus la scaderea frecventei bolii, iar introducerea din nou a gr ului dupa razboi, a favorizat reaparitia simptomelor.

În ultimii 15 - 20 de ani, alaturi de formele tipice de boala, ce prezinta diaree, steatoree si malabsorbtie, au aparut si forme latente de intoleranta la gluten, ce nu duc obligatoriu la atrofie vilozitara, ci doar la o jejunita interstitiala sau preatrofica.

Afectiunea este genetic indusa, fiind cu caracter familial; ea este de 10 ori mai frecventa la rudele de gradul I ale bolnavului si de 30 ori mai frecventa la gemeni.

Etiopatogenie

În enteropatia glutenica, exista un deficit genetic oligopeptidazic în enterocite, duc nd la sensibilizarea acestora la alfa-gliadina (fractiunea a III-a a glutenului). Gliadina, fractiune a glutenului, se gaseste în special în gr u si secara si mai putin în orz si ovaz. Imunogenitatea glutenului din diverse arii geografice este variabila si asta poate explica rasp ndirea diferita a bolii.

Contactul prelungit al enterocitului (prin lipsa oligopeptidazei intestinale) cu gliadina nedigerata va duce la un conflict imunologic local, prin formarea de complexe imune gliadina - anticorpi antigliadina. Aceste complexe imune se fixeaza pe mucoasa intestinala, stimuleaza agregar ea limfocitelor K (Killer), duc nd la lezarea mucoasei cu pierderea vilozitatilor si proliferarea celulelor criptice.

Întreruperea alimentatiei cu gluten, favorizeaza refacer ea epiteliului vilozitar, ameliorarea tulburarilor de tranzit si a malabsorbtiei, cu conditia ca diagnosticul sa se faca în primii 3 - 6 ani de la debutul clinic al bolii. În formele avansate de boala, fenomenele de regenerare a mucoasei intestinale sunt extrem de lente sau absente.

Morfopatologie

Macroscopic , mucoasa intestinala patologica apare sidefiu-albicioasa,

lipsita de relief accidentat. Leziunile sunt evidente la nivel jejunal si mai putin aparente la nivelul ileonului.
Microscopic se vizualizeaza lipsa vilozitatilor normale, acestea apar nd turtite, iar în formele avansate apare atrofia totala vilozitara.

Tabloul clinic
Boala celiaca poate fi simptomatica sau asimptomatica si poate aparea la orice v rsta, adesea chiar fara diaree sau steatoree. În formele mai putin tipice, semnele care ne fac sa ne g ndim la boala pot fi: statura mica, infertilitatea, anemia neexplicata, stomatite aftoase recidivante sau dermatite herpetiforme.
Daca este vorba de boala celiaca cu ***debut infantil*** , copilul este normal p na la introducerea fainoaselor în alimentatie. Atunci începe sa aiba scaune moi, cu miros neplacut, si crampe intestinale. Apar anemia, hipoproteinemia si edemele.
În ***formele adultului*** se semnaleaza progresiv, diareea, steatoreea si ulterior sindromul de malabsorbtie. De obicei bolnavii prezinta de ani de zile scaune diareice (3 - 6 scaune/zi), asociate cu disconfort abdominal, borborisme. Debutul sindromului diareic este adesea insidios, de multe ori apare în copilarie, alteori dupa v rsta de 20 - 30 ani. De cele mai multe ori, diareea apare la 1 - 2 ore dupa o masa cu paste fainoase de gr u (p ine, spaghete, fidea, taitei), dar în cursul bolii apar alte numeroase intolerante alimentare, ce fac apoi dificil diagnosticul. Elementele clinice importante pot fi corelarea simptomelor cu consumul de fainoase de gr u si ameliorarea lor la întreruperea de 2 - 3 saptam ni a acestora.
Nu trebuie uitate formele asimptomatice de boala celiaca manifestata doar prin anemie feripriva, statura mica, hipocalcemie, boli dermatologice etc.

Diagnostic
Diagnosticul se face în principal prin 2 metode:
- ***serologica*** - determinarea anticorpilor antigliadina, antiendomisium si antireticulina si mai recent ***anticorpii anti transglutaminaza*** (cu foarte buna sensibilitate si specificitate pentru aceasta boala).
- ***bioptica*** - prin efectuarea biopsiei din duodenul II in timpul endoscopiei digestive superioare. Aspectele carateristice sunt reprezentate de aplatizarea villilor intestinali, aspect “mozaicat”, “fisurat”, al mucosei.

Asocierea biopsiei intestinale cu prezenta serologiei pozitive pentru boala celiaca reprezenta “gold standardul” in ceea ce priveste diagnosticul bolii.
Din punct de vedere histologic leziunile sunt mai evidente la nivelul zonei proximale a intestinului subtire (dar in cazurile severe se pot extinde si spre ileon).
Determinarea anticorpilor antigliadina are o sensibilitate de aprox. 80-90 % din cazurile de boala celiaca. Ei devin nedetectabili în timpul regimului fara gluten. Anticorpii antiendomisium sunt foarte sensibili (peste 90 % din cazurile de boala au acesti anticorpi prezenti), deci sunt

mai sensibili dec t anticorpii antigliadina. Mai nou dozam anticorpii anti transglutaminza în suspiciunea de boala celiaca. Titrul celor 3 anticorpi din boala celiaca scade la valori normale în câteva luni, pâna la un an, de regim strict fara gluten, put nd fi un test al compliantei pacientului la regimul strict fara gluten.
Determinarea anticorpilor din boala celiaca este un test util, mai ales în screeninguri familiale si populationale, c t si în studii epidemiologice. Dar testul confirmator este totdeauna biopsia intestinala. Biopsia din duodenul II prin duodenoscopie), va demonstra, în formele tipice, atrofii vilozitare. De retinut ca serologia bolii celiace este pozitiva la 90 - 100 % din cazuri în formele avansate, dar mai scazuta uneori în stadiul initial. De aceea, biopsia intestinala (cu luarea de 2 - 4 fragmente) se va face în toate cazurile suspectate.
Alte teste paraclinice care se mai pot efectua în boala celiaca :
- determinarea steatoreei - care este zilnic de obicei între 7 si 50 g, în caz de boala celiaca severa;
- teste de absorbtie intestinala alterate, cum ar fi testul cu D-xiloza;
- tablou radiologic cu bariu al intestinului, care va fi variabil modificat, de obicei apar nd anse dilatate;
- sindrom de malabsorbtie prezent -fie selectiv (fier, acid folic, calciu), fie global.

Diagnosticul pozitiv se face pe baza sindromului diareic, steatoreea si malabsorbtia apar nd mai t rziu. Anamneza alimentara, la fel ca antecedentele familiale, poate sugera diagnosticul. Serologia pozitiva întareste diagnosticul, care va fi confirmat prin biopsie intestinala.
De retinut necesitatea de a ne g ndi la boala celiaca atunci c nd înt lnim anemii feriprive neelucidate, la femei cu osteoporoza aparuta înainte de 50 ani, în retardari de crestere la copii, la pacientii cu diabet zaharat sau tiroidita Hashimoto (care au o probabilitate de a avea boala celiaca de 1/30), în leziuni aftoide recidivante bucale sau în dermatite herpetiforme.
Diagnosticul diferential se face cu cazurile de diaree de alta cauza: deficitul de lactaza, boala Crohn, TBC intestinal, pancreatita cronica etc.

Prognostic
Prognosticul depinde de momentul diagnosticului. În cazurile nediagnosticate va aparea progresiv malabsorbtia, care va duce, în cazuri severe, la moarte. O alta cauza de moarte este dezvoltarea de tumori limfatice în special a limfomului intestinal. Alte cancere favorizate de boala celiaca ar fi: cancerul esofagian si cancerul intestinului subtire.
În cazurile diagnosticate si supuse unui regim fara gluten, evolutia este favorabila, cu disparitia diareei, a steatoreei si a malabsorbtiei.

Tratament
A. Dietetic
Boala celiaca poate avea o evolutie favorabila în cazul unui regim

alimentar complet fara gluten: se vor elimina din alimentatie faina de gr u, orz, ovaz si secara. Este admisa alimentatia cu faina de orez, malai sau consumul de cartofi. Boala se vindeca complet (la examenul morfopatologic) în general dupa 3 - 5 ani de regim fara gluten, dar raspunsul clinic favorabil poate aparea la 3 - 6 saptam ni de la începerea regimului.
De retinut ca regimul fara gluten este de lunga durata (de obicei toata viata), deoarece reintroducerea glutenului readuce simptomele. Supravegherea respectarii regimului se poate face prin dozarea anticorpilor antigliadina, care, dupa c teva luni, p na la un an, de dieta corecta, vor avea valori normale, dar vor creste din nou în caz de oprire a regimului. Este de dorit existenta în comert a unor produse fara gluten, care sa aiba clar înscris acest lucru. De asemenea, este de dorit realizarea unei Asociatii a bolnavilor cu boala celiaca, unde acestia sa-si dezbata problemele legate de boala, c t si pe cele de alimentatie (astfel de asociatii exista de ex. în Olanda).

B. Medicamentos

C ând nu apare raspunsul clar la eliminarea glutenului alimentar (este posibil ca boala sa fie deja în faza avansata, refractara), se poate recurge eventual la aditionarea de corticosteroizi orali în doze medii (10 - 20 mg de 2 ori/zi) pentru o perioada de 4 - 8 saptam ni (care pot ameliora simptomatologia clinica).

DEFICITUL DE DIZAHARIDAZE
(DEFICITUL DE LACTAZA)
Def initie

Deficitul de dizaharidaze reprezinta o entitate clinica relativ frecventa, nu întotdeauna recunoscuta si de aceea gener nd o suferinta cronica digestiva. Se datoreste lipsei sau insufientei secretorii de dizaharidaze la nivel enteral.

Dizaharidele sunt compusi formati din doua molecule de monozaharid (lactoza = glucoza + galactoza), care sub actiunea dizaharidazelor se desfac la monozaharide, ce vor fi apoi absorbite intestinal. Dizaharidazele din intestin sunt: lactaza, maltaza, sucraza si trehalaza, iar substratul asupra carora ele actioneaza este constituit din: lactoza, maltoza, sucroza si trehaloza. Localizarea activitatii secretorii a dizaharidazelor este "marginea în perie" enterocitara. Exista o programare genetica a secretiei de dizaharidaze la nivelul "marginii în perie" intestinale, astfel ca pierderea capacitatii de sinteza poate fi expresia acestei programari.

Deficitul de dizaharidaze poate fi:

- *congenital* (deficitul congenital de lactaza: noul nascut nu tolereaza laptele de la nastere; deficit congenital de sucraza; maltaza sau trehalaza).
- *dobândit în* timpul vietii si care poate fi tranzitoriu sau definitiv (cel mai frecvent este deficitul de lactaza, cu intoleranta adultului la lapte).

Fiziopatologie

Absenta sau scaderea dizaharidazei din intestin vor face imposibile desfacerea dizaharidului la monozaharid si respectiv absorbtia acestora. Dizaharidul neabsorbit determina o crestere a osmolaritatii intraluminale, cu transfer de apa în lumen si cresterea volumului chilului intestinal. Totodata, stimularea osmo- si chemoreceptorilor intestinali va produce mediatori chimici prochinetici (serotonina, bradikinina). Substratul zaharic nescindat, care ajunge în colon, va suferi un proces de fermentare bacteriana cu producere de gaze (CO_2, hidrogen, metan) si acizi organici cu lant scurt (acetic, propionic, butiric). Toate aceste fenomene fiziopatologice se vor traduce clinic prin aparitia dupa ingestia unui dizaharid a scaunelor diareice, cu borborisme, flatulenta.

De retinut ca amploarea manifestarilor clinice depinde de:

-gradul deficitului de dizaharidaza (total sau partial);

-cantitatea de dizaharid consumata o data.

Av nd în vedere ca cea mai frecventa deficienta înt lnita în practica clinica curenta este deficitul de lactaza, vom descrie aceasta entitate, care, de altfel, reprezinta un model si pentru celelalte deficite dizaharidazice.

DEFICITUL DE LACTAZA

Epidemiologie

Din punct de vedere epidemiologic, exista o mare variabilitate a deficitului de lactaza în functie de aria geografica. Astfel, populatiile neconsumatoare traditional de lapte (aborigenii din Australia, eschimosii, indienii din America, chinezii) au un deficit de lactaza la adulti de 40-90%. Populatiile care, de-a lungul istoriei, au crescut animale (europenii si descendentii lor), au un procent destul de scazut al deficitului lactazic la adult (în nordul Europei 5-15%).

Exista astfel un ***deficit congenital*** de lactaza, care se manifesta imediat de la nastere, cu aparitia diareei.

Deficitul primar de lactaza cu debut tardiv este o situatie relativ normala. Astfel, dupa oprirea alaptarii la sugar, are loc o represie a activitatii lactazice. Un adult mai are aprox.5-10% din nivelul lactazic al noului nascut. Acest deficit primar reprezinta o conditie ereditara de grup etnic, fara legatura cu asezarea geografica, conditii de mediu sau consum actual de lapte. Se considera ca persistenta activitatii lactazice reprezinta o *mutatie genetica adaptativa* (produsa la populatiile crescatoare de animale si consumatoare de lapte), iar deficitul de lactaza este astfel o conditie relativ normala.

Deficitul de lactaza dobândit *(secundar*) apare în unele boli inflamatorii intestinale: enteropatie glutenica, boala Crohn, RUH, lambliaza, enterita de iradiere, sindromul de intestin scurt.

Morfopatologie

La examenul microscopic, mucoasa intestinala are aspect normal, inclusiv vilozitatea si "marginea în perie". Folosirea unor tehnici imunohistochimice pune în evidenta scaderea sau absenta aparatului enzimatic la nivelul marginii în perie. Doar în deficitele de lactaza secundare apar modificarile bolii de baza.

Tabloul clinic

Semnele clinice ale bolii sunt relativ tipice si totusi adesea sunt ignorate de bolnav ani de zile. Semnele bolii difera în functie de intensitatea deficitului de lactaza si de cantitatea de lactoza consumata. În mod tipic, dupa consumul de lapte sau a derivatelor de lapte, la bolnavul cu deficit de lactaza apar, la c teva zeci de minute, balonare, borborisme, scaune apoase explozive, flatulenta.

Diagnostic

Pornind de la semnele clinice evidente sau de suspiciune clinica, se poate efectua, la nivel de ambulator, o proba alimentara, cer nd bolnavul sa ingere 250-300 ml lapte, pe stomacul gol, fara alte alimente, si sa urmareasca efectul timp de 2-3 ore. Daca apar semnele clinice descrise, diagnosticul este clar.

Testul de toleranta la lactoza *(TTL),* care consta în 3 faze: clinica,

biologica si radiologica. I se determina bolnavului glicemia jeun, dupa care se administreaza 50 g lactoza în 400 ml apa si un pachet de sulfat de bariu. Se recolteaza glicemii la 30, 60, 90 si 120 de minute (simplificat, doar la 1 si 2 ore) si se efectueaza o radiografie abdominala pe gol la o ora.
Interpretarea rezultatelor:
- *clinic*: aparitia la c teva zeci de minute a diareei, cu flatulenta, borborisme, indica un test clinic pozitiv (posibilitati de eroare dupa gastrectomie, c nd, nemaiav nd fr na pilorica, apare diaree osmotica data de lapte);
- *biologic*: absenta cresterii glicemiei cu mai mult de 25% din valoarea jeun este un test pozitiv (nedesfac ndu-se lactoza în glucoza si galactoza, glicemia va ram ne în platou;
- *radiologic*: în deficitul de lactaza va aparea dilutia masei baritate (prin hipersecretie), aeroenterie cu distensia anselor si un tranzit intestinal foarte accelerat; de obicei, coloana de bariu ajunge în colon la o ora.

Testele respiratorii de determinare a deficitului de lactaza sunt foarte moderne, dar necesita aparatura relativ complexa. Se utilizeaza marcarea lactozei cu 14C, cu determinarea CO2 marcat în aerul expirat, sau doar lactoza, cu determinarea H2 în aerul expirat (o creste a H2 expirat > 20ppm la 3-6 ore de la ingestie sugereaza un deficit de lactaza).
Determinarea lactazei în biopsie necesita, ideal, o biopsie jejunala (prin biopsie intestinala) sau eventual o biopsie duodenala la gastroduodenoscopie, cu determinarea valorii lactazice (permite o evaluare cantitativa a deficitului). Metoda este laborioasa, costisitoare, necesita biopsie.

Diagnostic
Diagnosticul pozitiv se face pe semnele clinice si apoi pe testele descrise mai sus. Formele usoare se diagnosticheaza mai dificil.
Diagnosticul diferential trebuie facut cu alergia la lapte (uneori, la copii), cu intoleranta osmotica la lapte (stomac rezecat), cu intoleranta psihogena la lapte (pacientii au “sc rba” fata de lapte).

Evolutia
Evolutia bolii la adult este favorabila, deoarece majoritatea pacientilor îsi restr ng ei însisi alimentatia, evit nd lactatele. La unele cazuri, mai ales nediagnosticate, pot aparea conditionari multiple, cu diaree prelungita, uneori chiar malabsorbtie.

Tratament
În cazul acestei afectiuni, tratamentul este clar ***igieno-dietetic*** si el consta din reducerea sau scoaterea completa a laptelui si produselor lactate din alimentatie (aceasta depinz nd de rezerva de lactaza ce mai exista). Astfel, o cana de lapte contine aprox. 12 g de lactoza, iar ordinea descrescatoare a continutului de lactoza situ ndu-se iaurtul, br nza proaspata si br nzeturile fermentate. Va trebui educat bolnavul asupra

formelor alimentare în care laptele nu este evident (budinci, pireu de cartofi, ciocolata, bomboane, unele supe-crema etc.).
Se poate folosi laptele fara lactoza (mai ales pentru deficitul congenital de lactaza c nd alimentatia noului nascut se face foarte restrictiv). Pentru adulti, solutia a venit în ultimul timp, prin aparitia pe piata a preparatelor ce contin lactaza (de origine bacteriana), cum ar fi preparatul Lact-Aid. Administrarea, concomitent cu masa, a 2-3 tb de Lactaid va asigura asimilarea lactozei si va împiedeca aparitia simptomelor clinice binecunoscute de bolnav.
Celelalte deficite dizaharidazice sunt foarte rare; astfel, în deficitul de sucraza se va exclude zaharul, in deficitul de maltaza se va exclude amidonul, iar în deficitul de trehalaza ciupercile tinere.

SINDROMUL DE MALABSORBTIE (SM)

Def initie

Sindromul de malabsorbtie (SM) reprezinta o situatie patologica ce se caracterizeaza prin tulburarea absorbtiei, la nivelul intestinului subtire, a diverselor componente nutritive.

O mare varietate de boli pot cauza malabsorbtie în mod primar sau secundar. Astfel malabsorbtia poate fi de origine pancreatica, hepatica sau intestinala. SM poate fi datorat unor **tulburari de digestie** (maldigestie), cu afectarea secundara a absorbtiei (în cauze hepatice, pancreatice) sau poate fi datorat direct unor **tulburari de absorbtie** la nivel enteral (în boli intestinale, unde digestia s-a facut corect).

În malabsorbtie, semnul cel mai tipic este steatoreea, definita ca o pierdere mai mare de 5 g grasimi/ 24 ore prin scaun.

Fiziologia digestiei

Proteinele alimentare sufera în stomac, sub actiunea pepsinei si a acidului clorhidric, o transformare în peptone. În duoden, proteazele pancreatice (chimotripsina, tripsina) desfac peptonele p na la aminoacizi si bi- sau oligopeptide; acestea la r ndul lor vor fi desfacute în aminoacizi de oligopeptidazele, la marginea în perie intestinala.

Glucidele alimentare. Nu sunt influentate de amilaza salivara (inactivata de pH -ul gastric acid). Amilaza pancreatica va actiona asupra glucidelor în intestin, transform n-du-le în dizaharide, care, sub actiunea dizaharidazelor marginii în perie intestinale, vor fi transformate în monozaharide (glucoza, fructoza, galactoza).

Lipidele alimentare. Sunt emulsionate si micelizate sub actiunea sarurilor biliare. Sub actiunea lipazei pancreatice, la un pH neutru (rezultat din neutralizarea aciditatii gastrice prin bicarbonatii pancreatici), trigliceridele se desfac la monogliceride si acizi grasi liberi.

Fiziologia absorbtiei

Proteinele se absorb activ, ca aminoacizi, predominant în jejunul proximal.

Glucidele se absorb ca monozaharide, în mod activ pentru glucoza si galactoza si pasiv pentru fructoza (mecanismul activ ener godependent, iar cel pasiv – energoindependent).

Xiloza (monozaharid pentozic) se absoarbe activ la concentratii joase si pasiv prin difuziune la concentratii mari. Absorbtia glucidelor se face în jejunul proximal.

Lipidele, desfacute în monogliceride si acizi grasi liberi, se absorb în principal în primii 100 cm ai jejunului si mai putin în ileon. Mecanismul este pasiv pentru strabaterea membranei celulare, dar necesita apoi procese energetice.

Absorbtia *fierului* se face în duoden si în primele anse intestinale, sub forma redusa. Transportul enterocitar se face cu ajutorul feritinei, iar în circulatie fierul este preluat de siderofilina.

Vitamina B 12 (factorul extrinsec) se leaga cu factorul intrinsec gastric, ajutata

de o proteina, ce se gaseste în sucul gastric: proteina R.
Absorbtia vitaminei B12 se face în ileonul terminal, unde exista receptori care recunosc complexul factor intrinsec - factor extrinsec.
Electrolitii si apa se absorb în general at t pasiv c t si activ, în duoden si ileon, dar, pentru Na si K, si în colon.

Etiopatogenia sindromului de malabsorbtie
Diverse boli ale tubului digestiv pot provoca ***tulburari ale digestiei*** principiilor alimentare si/sau ale ***absorbtiei*** .
Digestia proteinelor este modificata în insuficienta pancreatica (diminuarea tripsinei si chimotripsinei), în viteza de tranzit accelerata (timp de contact enzimatic redus). Absorbtia deficitara a aminoacizilor apare în boli intestinale diverse.
Malabsorbtia glucidica este generata de maldigestie, în special în deficitul de dizaharidaze (deficit de lactaza, maltaza, sucraza) sau în suferinta pancreatica cronica (deficit de amilaze pancreatice). Suferinta intestinala cronica va genera tulburari de absorbtie a monozaharidelor.
Malabsorbtia lipidelor este generata de maldigestia lipidica (rezectie gastrica cu anastomoza Billroth II, unde sarurile biliare si lipaza ajung în contact cu alimentele în mod nefiziologic; sindromul Zollinger Ellison, unde aciditatea gastrica excesiva inactiveaza lipaza pancreatica; insuficienta lipazei pancreatice în pancreatita cronica; lipsa micelizarii lipidelor prin diminuarea pool-ului de acizi biliari - boli hepatice cronice, suprapopulare bacteriana intestinala sau insuficienta de reabsorbtie din inflamatiile ileonului terminal). Malabsorbtia lipidica propriu-zisa este consecinta maldigestiei, c t si a prezentei unui tranzit intestinal accelerat sau a unor boli intestinale.

Etiologia sindromului de malabsorbtie
Cauze ale maldigestiei:
a. Cauze gastrice:
- gastrectomia Billroth II;
- gastroenteroanastomoza (GEP);
- sindrom Zollinger Ellison.

b. Cauze biliare:
- boli hepatice cronice;
- obstructii biliare cronice.

c. Cauze pancreatice:
- pancreatita cronica;
- fibroza chistica pancreatica.

d. Cauze intestinale:
- deficitul de dizaharidaze (lactaza, maltaza, sucraza, trehalaza);
- sindromul de ansa oarba - prin suprapopulare bacteriana.

Cauze ale malabsorbtiei intestinale:
a. Epiteliul intestinal de absorbtie anormal - cum se înt mpla în :

- boala celiaca ;
- boala Whipple;
- amiloidoza intestinala;
- ischemie intestinala cronica;
- boala Crohn intestinala;
- sprue tropical;
- TBC intestinal.

b. Sindrom de intestin scurt:
- postchirurgical;
- fistule enterocolice;
- by-pass intestinal chirurgical.

c. Transport intestinal anormal:
- limfom intestinal;
- limfangectazia intestinala idiopatica;
- pneumatoza chistica congenitala.

d. Viteza de tranzit intestinala crescuta :
- hipertiroidie;
- diaree cronica (rectocolita hemoragica, sindromul Verner Morrison =holera pancreatica).

Forme clinice ale SM

- SM prin ***maldigestie***
- SM prin tulburari de absorbtie intestinala (***malabsorbtie***)
- SM mixt - unde apar at t tulburari ale digestiei c t si ale absorbtiei.

Sindromul de malabsorbtie poate fi:
- ***SM global*** , produc ndu-se tulburari de absorbtie a tuturor componentelor alimentare
- ***SM selectiv*** - c nd apare o problema de absorbtie a unui singur principiu: SM selectiv pentru lactoza (deficitul de lactaza), SM selectiv pentru B12 (boli inflamatorii ale ileonului terminal sau rezectia ileonului terminal), SM selectiv pentru grasimi în sindromul Zollinger Ellison (prin inactivarea lipazei pancreatice de aciditatea gastrica excesiva etc.).

Tablou clinic

Tabloul clinic al SM este dominat în general de diaree cronica, pierdere ponderala p na la casexie, steatoree (scaune moi, deschise la culoare, mirositoare, aderente la toaleta). Distensia abdominala, balonarea, flatulenta, disconfortul abdominal sunt frecvente.

Pierderea ponderala este o regula, exist nd diverse grade de denutritie. Apare diminuarea tesutului celuloadipos (disparitia bulei lui Bichat) si a maselor musculare (atrofii musculare). Apar modificari tegumentare, paloare, piele aspra si uscata, uneori cu pigmentari pelagroide. Mucoasa linguala este rosie, depapilata, apar ragade bucale. Unghiile sufera decolorari si se rup, pilozitatea axilara si pubiana se reduce, instal ndu-se t rziu, alopecia. Bineînteles, leziunile acestea evolueaza în

paralel cu durata si gravitatea bolii.
Tulburarile absorbtiei calciului pot genera osteomalacie sau dureri osoase si tetanie. Deficienta absorbtiei vitaminei K genereaza tendinta la s ngerare. Hipoalbuminemia secundara malabsorbtiei proteice genereaza edeme, eventual ascita. Anemia poate fi prin deficit de absorbtie a fierului (hipocroma, microcitara) sau prin tulburari de absorbtie a vitaminei B12 si a acidului folic (macrocitara).
Tulburarile endocrine sunt frecvente, legate de absenta substratului proteic sau lipidic al hormonilor. Pot aparea insuficienta hipofizara (cu tulburari de crestere la copii), insuficienta corticosuprarenala (boala Addison), insuficienta gonadica (impotenta si sterilitate).
În afara semnelor clinice legate de sindromul de malabsorbtie, mai apar semnele bolii care a generat malabsorbtia. Acestea pot fi durerea "în bara" în pancreatita cronica, angina abdominala în ischemia mezenterica, durerea ulceroasa persistenta în sindromul Zollinger- Ellison etc.

Diagnostic
Diagnosticul de SM se pune pe baza semnelor clinice si a testelor de laborator. Prezenta diareei cronice combinate cu pierderea ponderala si a anemiei poate sa evoce diagnosticul de SM. Testele de laborator vor confirma acest diagnostic.
Steatoreea este un semn crucial al SM. Determinarea pierderii de grasimi prin scaun timp de 3 zile este o proba standard ("gold standard"). Steatoreea reprezinta eliminarea a mai mult 5 g lipide / 24 ore. În afara acestei steatorei cantitative, colorarea unui frotiu de scaun cu Sudan III si numararea globulelor de grasime pot fi un test util (semicantitativ).
Determinarea pierderilor proteice prin scaun (creatoree), poate demonstra malabsorbtia proteica, dar si, eventual, exudatia proteica intestinala din enteropatia cu pierdere proteica.
Dupa diagnosticarea malabsorbtiei prin steatoree, urmeaza 2 etape obligatorii:
a) stabilirea etiologiei (locului de producere) a malabsorbtiei;
b) consecintele biologice ale sindromului de malabsorbtie;
a**. Stabilirea etiologiei SM** necesita evaluarea:
- ***gastrica*** : bariu pasaj, pentru diagnosticul de fistula gastrocolica, gastroenteroanastomoza,gastrectomie cu anastomoza Billroth II; gastroscopie: ulcere multiple din sindromul Zollinger-Ellison; dozarea gastrinemiei (diagnosticul de gastrinom), eventualchimism gastric stimulat cu Pentagastrina.
- ***biliara*** : diagnosticul biologic al sindromului de colestaza (fosfataza alcalina, gamaglutamiltranspeptidaza, bilirubina crescute) din ciroza biliara primitiva; semne ecografice de obstructie biliara, completate eventual cu colangiografie RMN sau computer tomografia pancreatica si colangiopancreatografia endoscopica retrograda (CPER).
- ***pancreatica*** : enzimele pancreatice (amilaza, lipaza pot fi eventual crescute); aspectul imagistic modificat al pancreasului (ecografie, CT) sau evaluarea prin CPER sau

pancreatografie RMN sau echoendoscopic a aspectului ductal pancr eatic; testele functionale pancreatice alter ate (testul PABA sau testul Fluorescein dilaurat); mai recent, determinarea ***elastazei I fecale*** poate evidentia insuficienta pancreatica în stadii incipiente; dozarea nivelului VIP-ului (vasoactiv intestinal polypeptide) poate pune diagnosticul de VIP-om sau holera pancreatica (diaree severa, apoasa), cu hipopotasemie.

- ***intestinala*** : bariul pasaj, cu urmarire intestinala sau enteroclisma, poate evalua aspectul si motilitatea intestinala; duodenoscopia cu biopsie duodenala (foarte utila pentru boala celiaca) sau enteroscopia pot vizualiza aspectul mucoasei (+ biopsie); testul cu D-xiloza (monozaharid pentozic) diferentiaza SM pancreatogen (testul este normal) de cel intestinal (unde testul este alterat). Testul consta din administrarea orala a 25 g de D-xiloza si apoi colectarea urinei timp de 5 ore. O eliminare urinara sub 5 g semnifica o tulburare de absorbtie intestinala; testul Schilling – evalueaza absorbtia vitaminei B12. Reducerea excretiei urinare (sub 5 %) din vitamina B12 marcata radioactiv, administrata oral, semnifica tulburare de producere a factorului intrinsec gastric sau (daca acesta s-a corectat oral) o absorbtie inadecvata; biopsia de intestin subtire (prin sonda Quinton) din zona jejunala, poate pune în evidenta atrofiile vilozitare din boala celiaca sau diagnosticheaza o boala Whipple sau o limfangectazie. Recoltarea prin aceeasi sonda de suc jejunal pentru cultura poate releva aspecte de dismicrobism
- colonoscopia poate evidentia modificari de rectocolita. Examin ndu-se ileonul terminal, se poate diagnostica o boala Crohn localizata la acel nivel. Colonoscopia poate releva în colita colagena sau colita limfocitara un aspect macroscopic normal, dar biopsia poate evidentia prezenta benzilor colagenice sau a infiltratelor limfocitare
- testul de toleranta la lactoza (TTL), care poate pune în evidenta un deficit de lactaza (test ce foloseste sulfatul de bariu împreuna cu 50 g lactoza). Acelasi deficit de lactaza mai poate fi pus în evidenta prin teste respiratorii cu hidrogen (bazat pe excretia de hidrogen respirator dupa administrarea de lactoza, care nu se desface jejunal prin lipsa lactazei, ci se fermenteaza, cu formarea de hidrogen în colon). Testul respirator cu hidrogen mai poate fi util si în diagnosticul de suprapopulare microbiana intestinala (dupa administrarea de glucoza).

b. **Consecintele biologice** ale sindromului de malabsorbtie sunt reprezentate de scaderea diversilor parametri biologici. Apar hipoproteinemia cu hipoalbuminemie, anemia feripriva sau/si macrocitara, hipocolesterolemie cu hipolipemie, scaderea indicelui de protrombina, hipopopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia.

Diagnostic diferential

Diagnosticul diferential al SM se face cu diverse cauze de diaree cronica, dar care nu au ajuns la malabsorbtie. În aceste cazuri, nu apar

deficitul ponderal si modificarea parametrilor biologici sanguini (proteinemie, albuminemie etc.). Neoplasmul de colon (în special cecoascendent), se însoteste de pierdere ponderala, diaree, anemie feripriva si va trebui deosebit de SM. în caz ca apar si metastazele hepatice, se poate semnala icterul si se va palpa un ficat tumoral. Sindroamele neoplazice de cauze diverse merg în general cu casexie, hipoproteinemie si hipoalbuminemie, dar fara diaree.

Evolutie

Evolutia SM este cronica, progresiva, în caz ca etiologia nu este descoperita si tratata. Denutritia evolueaza spre casexie, iar tulburarile biologice necorectate se agraveaza. Un exemplu elocvent este boala celiaca (enteropatia glutenica), ce se însoteste de anemie, sindrom de malabsorbtie si diaree. Nerecunoscuta, boala evolueaza progresiv spre casexie. Diagnosticul corect prin biopsie jejunala sau duodenala (atrofii vilozitare), va impune un regim fara gluten ("gluten free diet"), care va cupa simptomele clinice, va duce la refacerea vilozitara si la disparitia sindromului de malabsorbtie.

Complicatii

Complicatiile SM sunt legate de evolutia progresiva spre casexie, c t si de consecintele avansate ale bolii :
-hipoalbuminemie cu edeme si chiar ascita
-scaderea indicelui de protrombina cu s ngerari multiple
-anemie mixta (feripriva si macrocitara), care poate fi severa
-scaderea electrolitilor serici în mod sever: K, Na, Ca, Mg
-scaderea nivelului vitaminelor lipo- sau/si hidrosolubile, cu complicatiile multiple legate de aceasta.

Prognostic

Prognosticul SM, tine de boala de baza. Daca aceasta este recunoscuta, diagnosticata si rezolvabila medical sau chirurgical, evolutia este favorabila (boala celiaca, gastrinom rezecabil etc.). În caz ca boala generatoare a SM nu este diagnosticata sau în cazul ca ea este dificil influentabila terapeutic, prognosticul este rezervat (pancreatita cronica severa, limfomul intestinal, sindromul de intestin scurt etc.).

Tratament

Atitudinea terapeutica în SM este legata cel mai mult de etiologia acestuia.
A. Regimul alimentar este foarte important în unele boli specifice, cum ar fi *boala celiaca* (unde se vor scoate obligatoriu din alimentatie gr ul, orzul, ovazul si secara, dar se va permite folosirea orezului si a fainii de orez, a fainii de malai, a cartofilor) sau *deficitul de lactaza* (unde se vor scoate complet laptele si derivatii din lapte).
În *pancreatita cronica* , regimul va evita complet consumul de

alcool si va fi cu o cantitate redusa de grasimi. În *diareile cronice* se vor evita alimentele bogate în fibre vegetale dure (ridichi, varza, gulii etc.).

B. Terapia medicamentoasa este legata de etiologia SM.

Astfel, în *sindromul Zollinger-Ellison* (gastrinom), terapia de electie este rezecarea gastrinomului (tesutul producator de gastrina excesiva). În absenta descoperirii originii acestui tesut, se va face o blocare prelungita si intensa a secretiei acide, cu blocanti ai pompei de protoni H + / K+ ATP-aza. Astfel, se vor administra doze mari de Omeprazol 40 - 160 mg/zi, în medie 80 mg/zi, Lansoprazol sau Pantoprazol. O alta alternativa este octreotidul (Sandostatin) 200 ug / zi subcutan, care asigura o reducere a secretiei acide de 95%.

În prezenta unei *pancreatite cronice* , este importanta substitutia enzimatica. Ea va reduce durerea, prin fenomene de inhibitie prin feed-back a secretiei pancreatice si va reduce steator eea. Ceea ce este foarte important este ca doza de fermenti administrata sa fie suficient de mare (lu nd ca element de orientare continutul de lipaza, care trebuie sa fie, în caz de SM pancreatogen, de minimum 20.000 UI lipaza / masa). Ca preparate vom putea alege: Creon, Nutrizym, Cotazym, Panzytrat, Digestal forte etc. Un alt element ce trebuie urmarit este ca preparatele sa fie gastroprotejate, microgranulate, astfel înc t substratul enzimatic sa fie eliberat doar în intestin si în mod progresiv. Daca preparatul enzimatic nu este gastroprotejat (sau aciditatea nu este neutralizata înaintea administrarii), lipaza din preparat este neutralizata.

În *cauzele intestinale* de malabsorbtie, tratamentul medical va viza, pe de o parte, dismicrobismul (care se trateaza cu eubiotice intestinale: Saprosan 3 x 1 cp/zi, Antinal 4 x 1 cp/zi, Intetrix 4 x 1 cp/zi), apoi protejarea intestinala cu preparate de tip Smecta (Diosmectita) 3 x 1 plic/zi sau reducerea vitezei de tranzit în caz de diaree acuta (acutizata), cu Loperamid (Imodium) 1 - 2 cp la nevoie. În caz de balonare excesiva, aerocolie, se poate folosi Dimeticonul (SAB -simplex). În boala Crohn tratamentul se va face cu mesalazina, corticoterapie sau azatioprina.

În caz de *sindrom Verner - Morisson* (VIP-omul), tratamentul de electie se face cu octreotid (Sandostatin) în doza de 200 - 300 mg/zi.

În cazul pacientilor diagnosticati cu *boala Whipple* , tratamentul este cu antibiotice (Tetraciclina, Ampicilina, Trimetoprim / sulfametoxazole - Biseptol). Tratamentul este de lunga durata 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 histologica poate sa dureze p na la 2 ani.

În afara tratamentului etiopatogenetic, în cazul sindromului de malabsorbtie (mai ales formele severe), trebuie corectate deficitele: hipoalbuminemia prin administrare de plasma, anemia feripriva prin administrare de fier oral sau intramuscular, anemia macrocitara prin administrare de vitamina B12 si/sau acid folic. Deficitele electrolitice (Na, K) vor fi corectate parenteral, iar cele de Ca si Mg de obicei oral. Vor fi corectate deficitele vitaminice (complexul B, D si K), precum si cele

hormonale, atunci c nd ele apar.
Scopul terapiei în SM vizeaza rezolvarea etiologica (sau patogenetica) si corectarea tulburarilor biologice secundare ce s -au ivit.

PANCREATITA CRONICA

Def initie

Pancreatita cronica (PC) este o afectiune inflamatorie cronica a pancreasului, cu evolutie progresiva catre distructie pancreatica exocrina si endocrina, mer g nd spre insuficienta pancreatica.
Este o boala care se instaleaza lent, dar progresiv, necesit nd ani numerosi (în general mai mult de 10 ani) p na la instalare.
PC este o afectiune diferita de pancreatita acuta (PA) si nu o consecinta a acesteia. PA evolueaza, de obicei, spre complicatii sau spre "restitutio ad integrum".

Tabloul clinic

Tabloul clinic care ne poate sugera o pancreatita cronica este dominat în general (dar nu obligatoriu) de durere abdominala, cu localizare epigastrica sau periombilicala, eventual durere "în bara", aceasta put nd fi uneori declansata de mese abundente.
Prezenta steatoreei (scaune voluminoase, pastoase, cu miros r nced), este un semn destul de tardiv, c nd apare deja malabsorbtia, si se însoteste întotdeauna de deficit ponderal.
Prezenta unei anamneze de alcoolism cronic (recunoscut sau nu) este un element important de diagnostic. Este foarte necesar sa facem anamneza colaterala (la apartinatori), pentru a afla despre consumul excesiv si îndelungat de alcool al pacientului.

Etiologie

a)***Alcoolismul cronic*** este cea mai importanta cauza de pancreatita cronica, gener nd peste 90% din PC. Doza toxica de alcool pur este de peste 60-70 ml alcool/zi la barbat si peste 40 ml alcool/zi la femeie. La autopsie >45% din alcoolicii cronici prezinta modificari morfologice de PC, chiar daca clinic nu aveau nici un semn de boala. Simptomele clinice de PC se instaleaza în general t rziu, dupa 10-20 de ani de consum alcoolic important. La unii pacienti pot aparea concomitent si leziuni de tip hepatopatie etanolica (steatoza, hepatita alcoolica sau chiar ciroza hepatica etilica).
b)***Litiaza biliara*** desi este un factor cert pentru PA, nu este unul generator de PC. Astfel, o colecistectomie la pacienti asimptomatici pentru a preveni aparitia unei PC este nejustificata, la fel ca si legarea, cu ocazia unei colecistectomii, a leziunilor cronice pancreatice de o litiaza biliara veche.
c)***Hipercalcemia*** din hiperparatiroidism, este un alt factor etiologic posibil al PA.
d)***Obstructii ductale*** date de: traumatisme pancreatice, tumori pancreatice, stenoze oddiene, calculi în Wirsung, anomalii congenitale ductale de tip "pancreas divisum" (o anomalie congenitala data de insuficienta fusiune a ductelor embrionare ventral si dorsal). În acest caz, mare parte a sucului pancreatic este drenat de canalul accesor Santorini în papila accesorie, care în caz ca este stenozata, va duce la hiperpresiune si PC).

e)***Pancreatita ereditara*** implica o gena autosomala dominanta. În acest caz, anamneza familiala este importanta.
f)***Conditii diverse*** cum ar fi malnutritia (PC tropicala în India, Africa, Asia de S-E), hemocromatoza (diabetul bronzat – cauza este depunerea de fier în ficat, pancreas, miocard).
In concluzie, cauza aproape exclusiva a PC este reprezentata de alcoolismul cronic.

Patogenie
In conditiile alcoolismului cronic, pancreasul secreta un suc pancreatic cu o concentratie proteica mai mare dec t este normal. Aceste proteine pot precipita, form nd dopuri proteice, care vor genera obstructie ductala (obstructia ducturilor mici), cu activarea retrograda a enzimelor pancreatice. Unele dopuri proteice se calcifica, prin impregnare cu carbonat de calciu. ***Formarea calculilor*** este favorizata de alterarea de catre alcool a sintezei pancreatice de " ***litostatina***" (denumita initial "PSP-pancreatic stone protein"), cea care împiedica nuclearea si precipitarea cristalelor de carbonat de calciu din sucul pancreatic. Consecutiv obstructiilor, unele ducturi se rup, cu activare de enzime, alte ducturi se dilata si apar fibroze periductale, cu noi stenoze. Apar distructii tisulare, depunere de calciu.

Anatomie patologica
Macroscopic. Pancreasul este la palpare dur, cel mai adesea mic, mai rar poate fi hipertrofic, iar uneori chiar pseudotumoral (gener nd greseli de diagnostic intraoperator în absenta biopsiei).
Microscopic , apar fibroza, infiltratul limfoplasmocitar în jurul acinilor. Ductele sunt dilatate neuniform, cu dopuri proteice si calculi wirsungieni de c tiva mm.

Diagnostic
Boala are cel mai adesea un debut insidios, uneori fiind dificila diferentierea de puseele repetitive de pancreatita acuta alcoolica. PC este de 3-4 ori mai frecventa la barbati (sau chiar mai mult) dec t la femei. Diagnosticul se face de obicei dupa v rsta de 40 de ani, dar uneori pot aparea cazuri diagnosticate chiar în jurul v rstei de 30 de ani (este posibila existenta unui factor genetic).
Tabloul clinic este dominat de *durere* care poate fi epigastrica, periombilicala sau în bara. Adesea ea poate iradia în spate. Poate fi trenanta, suparatoare, mai rar ocazionala, dar alteori poate fi intensa, cvasipermanenta, invalidizanta. Adesea durerea este provocata de alimentatie (prin stimularea secretiei enzimatice) si de aceea, bolnavii cu PC prefera sa nu man nce, ci doar sa consume alcool, care poate avea pentru ei un efect analgezic. La un procent de 10-20% din PC, simptomele dureroase pot lipsi, descoperirea bolii fac ndu-se cu ocazia unui examen imagistic (ecografie) efectuata înt mplator. Alte simptome ale bolii pot fi *icterul obstructiv* , prin compresia capului pancreatic pe coledoc, sindromul

de *malabsorbtie cu steatoree, diabetul zaharat secundar* (poate aparea la 50-70% din PC calcifiante).
Examenul clinic nu aduce de obicei date relevante, durerea fiind cu localizare în abdomenul superior. Mai rar, se poate palpa un pseudochist pancreatic mare sau exista suspiciunea unui revarsat pleural ori peritoneal pancreatic (bogat în enzime pancr eatice).

Examene paraclinice
Biologia poate arata o usoara sau moderata crestere a *amilazemiei, amilazuriei sau* ***a lipazei serice***. Valorile nu sunt asa ridicate ca în pancreatita acuta (doar eventual în pusee de pancreatita acuta ce apar pe fondul unei pancreatite cronice), dar sunt si forme severe de PC, car e pot merge cu enzime serice sau urinare cvasinormale (masa de tesut pancreatic restant este tot mai mica).
Dozarea grasimilor în scaun poate arata *steatoree* (mai mult de 7 g de lipide pierdute prin scaun/zi), prin testul cantitativ, sau eventual printrun test semicantitativ (coloratia scaunului cu rosu Sudan). *Dozarea* pierderilor de *proteine* prin scaun- *creatoree* la peste 2,5 g/zi exprima maldigestia proteica.
Glicemia poate fi crescuta din cauza unui diabet secundar; eventual, un TTGO (test de toleranta la glucoza oral) poate evidentia un diabet infraclinic.
Evaluarea imagistica este la ora actuala modalitatea cea mai comuna prin care se pune diagnosticul de PC. Adesea evaluari imagistice înt mplatoare pot diagnostica o PC asimptomatice sau pot descoperi cauza unei dureri abdominale atipice ce evolueaza de o lunga durata de timp.
- *Radiologia* prin efectuarea unei radiografii abdominale pe gol, poate releva prezenta calcificarilor pancreatice la aprox. 30% din PC calcifiante. Centrarea imaginii radiologice se va face pe regiunea epigastrica (pancreatica), iar în caz de dubiu o radiografie de profil poate demonstra localizarea calcificarilor peste coloana vertebrala.
- *Ecografia* este metoda cea mai uzuala de diagnostic a pancreatitei cronice avansate. Prin ultrasonografie se pot pune în evidenta calcificarile pancreatice difuze, heterogenitatea pancreatica (aspectul inomogen al pancreasului), dilatarea ductului Wirsung peste 3mm (acesta poate avea în conditii patologice chiar 7-10 mm), cu prezenta de calculi wirsungieni (imagini hiperecogene în duct, cu umbra posterioara), prezenta unor pseudochiste pancreatice (imagini transsonice cu dimensiuni variabile, în general de la 1 la 10 cm, dar alteori put nd avea dimensiuni gigante), situate în capul, corpul sau coada pancreatica. Nu toate cazurile de PC au toate aceste semne ecografice, dar ele se pot asocia adesea. Experienta ecogr afistului este importanta pentru stabilirea ecografica a diagnosticului de PC.
- *Computer-tomografia* este o metoda exacta si fidela de diagnosticare a modificarilor morfologice din PC, cât si de urmarire a evolutiei acesteia în timp. Ea este indicata în toate cazurile de evaluare initiala sau în cazurile în care ecografia nu este transanta. Vizualizarea unor

calcificari minore, posibilitatea de a evalua chiar si bolnavii obezi sau balonati, o fac superioara ecografiei (dar si pretul este net superior).
- *Pancreatografia endoscopica retrograda* (ERCP) pune în evidenta aspectul morfologic al ductului pancreatic, neregulat, cu stenoze si dilatari, ce apar în PC. Este o metoda utila chiar în stadiile destul de precoce, dar este urmata de complicatii la aprox. 5% din cazuri. Aspectul ductului pancreatic poate fi evaluat si prin pancreatografie RMN.
- *Ecoendoscopia(EUS)* îmbina endoscopia cu ecografia si este o metoda utila si fidela de diagnostic a PC, relevând inomogenitatea tesutului pancreatic, dilatarea ductului Wirsung, prezenta calcificarilor din parenchimul pancreatic si a eventualilor calculi wirsungieni. Este metoda cea mai fidela de diagnostic a pancreatitelor cronice, chiar incipiente.

Testele secretorii pancreatice permit evaluarea rezervei functionale pancreatice. Aceste teste sunt:
-testul Lundh;
-testul cu secretina;
-testul PABA;
-testul pancreolauril;
-testul elastazei -1 fecale.

Testul Lundh consta în dozarea în sucul pancreatic, obtinut prin tubaj duodenal, a enzimelor pancreatice (lipaza, tripsina si amilaza), dupa o stimulare alimentara.

Testul cu secretina consta în stimularea secretiei pancreatice cu ajutorul secretinei (care în mod normal creste volumul secretor, c t si secretia de bicarbonat). În cazul unei pancreatite cronice, scad, at t volumul secretor c t si debitul de bicarbonat. Acest test se poate face si combinat, folosind, ca stimulare secretorie secretina împreuna cu ceruleina (testul secretina-ceruleina).

Testul PABA (sau testul cu bentiromida) consta din administrarea unui polipeptid atasat la PABA (paraaminobenzoic acid). Sub efectul chimotripsinei, peptidul se desface de PABA, care se va resorbi si apoi se va elimina prin urina. Astfel, scaderea eliminarii de PABA este un semn indirect de suferinta pancreatica.

Testul pancreolauril : substratul este lipidic, marcat cu fluoresceina. Sub efectul esterazelor pancreatice, fluoresceina este desfacuta, se resoarbe si se va elimina urinar, c nd va putea fi dozata.

Testul elastazei 1 fecale reprezinta un ***test functional pancreatic modern***, care pune în evidenta insuficienta pancreatica precoce și este testul standard folosit la ora actuală.

Clasificarea pancreatitelor cronice

Forme clinice de PC sunt:
-PC cu durere (intermitenta sau continua),
-PC asimptomatica.

Forme anatomopatologice de PC sunt:
-PC obstructiva - cu dilatare importanta de duct Wirsung;
-PC calcifianta - unde predomina calcificarile din parenchimul pancreatic;

-PC forma mixta cu calcificari si dilatari ductale.

Evolutie
Evolutia bolii este cronica, cu pusee de exacerbare. La început, poate fi asimptomatica, dar în timp devine simptomatica, iar elementul cel mai important, cel mai adesea, este durerea. Oprirea totala a consumului de alcool poate avea un efect benefic în ce priveste durerea, dar nu întotdeauna. Cu timpul, va aparea maldigestia, cu denutritie secundara.

Complicatii
Complicatiile PC pot fi:
- pseudochistul pancreatic, uneori chiar compr esiv;
- abcesul pancreatic, ce se produce prin infectarea unui pseudochist Pancreatic;
- ascita recidivanta bogata în amilaze, de obicei nu foarte abundenta, ce poate fi sero-citrina sau eventual hemoragica (de aceea, în fata unei ascite neelucidate, se vor determina întotdeauna si amilazele din lichidul de ascita);
- icterul obstructiv, prin comprimarea coledocului de capul pancreatic hipertrofic (diferentiere diagnostica dificila cu neoplasmul cefalic pancreatic);
- tromboza venei splenice sau a venei porte, prin inflamatia de vecinatate.

Tratament
A. Dietetic
Se va începe prin unele masuri dietetice, între care cea mai importanta este suprimarea completa si definitiva a alcoolului. Se vor evita mesele abundente, bogate în grasimi, dar si în proteine, care stimuleaza secretia pancreatica, put nd exacerba durerile.
Episoadele acute de PA pe fondul unei PC se vor trata prin internare, repaus alimentar, alimentatie parenterala, eventual sonda nasogastrica, medicatie analgezica, medicatie antisecretorie acida (aciditatea duodenala poate stimula secretia pancreatica).
B. Medicamentos
Tratamentul medicamentos al PC consta din:
- analgezice pentru episoadele dureroase (Algocalmin, Piafen, Tramal, Fortral);
- substituienti enzimatici pancreatici, care pot ameliora simptomele, prin reducerea secretiei pancreatice, av nd un efect de bio-feed-back negativ. Dozele trebuie sa fie mari, chiar în absenta malabsorbtiei. Se vor folosi preparate cu continut mare de lipaza: Creon, Mezym forte, Panzytrat, Festal, Cotazym, Nutryzym, Digestal forte etc. Se prefera preparatele gastroprotejate (enterosolubile), din cauza neutralizarii lipazei prin actiunea sucului gastric acid.
În prezenta maldigestiei, cu malabsorbtie, doza de fermenti de

substitutie trebuie sa fie ridicata, de cel putin 20.000 U lipaza/masa. De aceea, se va citi cu exactitate continutul de lipaza al unui produs administrat. În general, un preparat enzimatic obisnuit are 2000-8000 U lipaza/comprimat. Daca preparatul nu este gastroprotejat, se va administra înainte de masa cu 30 min. un antisecretor (Ranitidina, Cimetidina).
Daca maldigestia nu poate fi combatuta în acest fel, se pot adauga trigliceride cu lant mediu, în doza de 40g/zi (ulei de cocos care se absoarbe mai usor, prevenind partial malabsorbtia).

C. Terapia alternativa

Poate fi:

1.***C. Terapia alternativa***

Poate fi:

1. **endoscopica** : terapia endoscopica în PC c stiga actualmente tot mai mult teren în rezolvarea acestor bolnavi. Pentru a obtine rezultate corespunzatoare trebuie efectuata o selectie atenta a pacientilor în ceea ce priveste tipul de interventie endoscopica.

Tehnicile practicate sunt reprezentate de:

-papilotomie:

-protezare biliara sau de duct Wirsung, în caz de stricturi benigne (care sunt datorate inflamatiei sau necrozei din jurul ductului Wirsung). Din punct de vedere tehnic, se efectueaza sfincterotomia folosind abordul papilar, iar apoi stenturile se plaseaza folosind un fir ghid montat p na deasupra stenozei respective (uneori în cazul stenozelor str nse acestea necesita dilatari). Evolutia dupa plasarea stenturilor este favorabila în 85-100% din cazuri .

-extractie de calculi din ductul Wirsung: prezenta calculilor creste presiunea intraductala accentu nd în acest mod durerea si determinad ischemie pancreatica înainte de extractia propriu zisa se efectueaza sfincterotomia pentru a se permite accesul papilar. Pentru extragerea calculilor se folosesc dispozitive de tipul "balonaselor" de extractie sau a "basketurilor". In cazul calculilor mari se poate încerca litotripsia pentru a se permite extragerea fragmentelor de calculi. Litotripsia (ESWL) reprezinta tehnica adjuvanta cea mai frecvent utilizata în acest sens, deoarece permite fragmentarea calculilor mai mari s i apoi extragerea fragmentelor mai mici .

-drenajul echoendoscopic al pseudochistelor pancreatice. Acestea apar ca s i complicatie a PC în 20-40% din cazuri. Folosirea drenajului ghidat ecoendoscopic al pseudochistelor reprezinta o alternativa nechirurgicala la aces ti bolnavi. Scopul drenajului transmural este crearea unei comunicari între cavitatea pseudochistului s i lumenul digestiv (chisto-gastrostomie sau chisto-duodenostomie), permit nd drenajul continutului chistului în lumenul intestinal.

2. **chirurgicala** în for mele hiperalgice, se pot face blocarea plexului celiac, pancreatectomie subtotala sau totala, se recurge la diverse tehnici de derivatie sau decomprimare (pancreatojejunostomie laterala).

LITIAZA BILIARA

Epidemiologie

Litiaza biliara este o entitate relativ frecventa, peste 10% din populatia adulta a tarilor europene prezent nd aceasta stare morbida. În Banat, un studiu prospectiv a aratat ca 13% din adultii peste 20 de ani aveau litiaza biliara. Descoperire adesea înt mplatoare, cu ocazia efectuarii unei ecografii de rutina, litiaza biliara poate fi adesea clinic manifesta.

Etiopatogenia litiazei biliare

Factorii etiologici principali incriminati în aparitia litiazei biliare colesterolotice sunt: predispozitia genetica, sexul feminin (raport femei/barbati cu litiaza biliara 2-3/1), obezitatea, v rsta, hiperlipoproteinemiile, paritatea, diabetul zaharat etc.

Patogenia litiazei biliare colesterolice consta dintr-o rupere a echilibrului existent în bila, unde colesterolul, acizii biliari si lecitina sunt într -un echilibru ce asigura solubilizarea colesterolului. O crestere a eliminarii de colesterol (în hiperlipoproteinemii, în slabiri bruste în greutate, în diabetul zaharat, în obezitate) sau, din contra, o scadere a eliminarii de acizi biliari vor duce la ruperea echilibrului ce asigura solubilizarea colesterolului, la precipitarea acestuia si nucleierea cristalelor de colesterol. Staza biliara (de exemplu, în sarcina) este un alt factor care favorizeaza formarea calculilor. În cazul litiazei de bilirubinat de calciu, mecanismul de formare este diferit si consta dintr -o eliminare crescuta de bilirubinat, cum apare în hemoliza cronica, ciroza hepatica, infectii cu Clonorsis (în tarile asiatice, unde, în mod clasic, predomina litiaza de bilirubinat de calciu).

Diagnosticul

Diagnosticul litiazei biliare poate fi ***clinic***, atunci c nd apare colica biliara sau un sindrom dispeptic, ce poate sugera o suferinta biliara. Trebuie precizat ca foarte adesea litiaza biliara este asimptomatica, complet sau partial (doar vagi simptome dispeptice), iar diagnosticarea ei se face înt mplator.

Diagnosticul paraclinic al litiazei biliare se face prin *ecografie*. La examinarea ultrasonica litiaza biliara apare ca una sau mai multe imagini hiperreflectogene, mobile cu pozitia bolnavului si care prezinta “umbra posterioara”. Dimensiunile calculilor se pot aprecia prin ecografie, la fel si numarul aproximativ. *Echoendoscopia* poate fi folosita la diagnosticul litiazei biliare la cazurile cu diagnostic incert.

Alte metode diagnostice pentru litiaza biliara cum este colecistografia, nu se mai folosesc; eventual doar în vederea unei litolize medicamentoase sau litotripsii extracorporeale (pentru determinarea caracterului radiotransparent sau radioopac al calculilor) se apeleaza la ele.

Computer tomografia poate aprecia continutul de calciu al calculilor biliari, în vederea unei terapii nechirurgicale, dar metoda este relativ scumpa pentru astfel de scopuri.

Un concept modern asupra litiazei biliare este cel al împartirii litiazei biliare în:
-litiaza biliara simptomatica;
-litiaza biliara asimptomatica;
Litiaza biliara simptomatica este aceea care genereaza colicile biliare (prin colica biliara se întelege o durere intensa sau violenta localizata în epigastru sau în hipocondrul drept, eventual iradiind subscapular, cu durata de obicei de peste jumatate de ora).Greturile sau varsaturile (la fel cefaleea sau migrena), aparute în afara unei dureri colicative, nu încadreaza o litiaza ca fiind simptomatica.
Litiaza biliara asimptomatica este aceea care nu genereaza colici biliare.

Diagnosticul diferential al litiazei biliare se face din punct de vedere clinic cu durerea ulceroasa, colica r enala, durerea din pancreatita cronica, dispepsia de tip dismotilitate etc. Diagnosticul diferential ecografic al litiazei biliare se face cu polipul vezicular, neoplasmul de vezica biliara, cu m lul biliar (“sludge biliar”).

Evolutie
Evolutia litiazei biliare este adesea imprevizibila. În general, litiaza biliara simptomatica genereaza colici relativ frecvente, care se pot complica cu hidrops vezicular, colecistita acuta etc. Litiaza biliara asimptomatica ram ne adesea fara simptome pe tot restul vietii, iar niste studii prospective au aratat ca doar aprox.20% din litiazele biliare asimptomatice au devenit simptomatice (cu colici biliare) în 10 ani de urmarire.

Complicatii
Complicatiile litiazei biliare sunt: colica biliara, hidropsul vezicular, colecistita acuta, migrarea calculoasa coledociana, pancreatita acuta biliara, ileusul biliar, neoplasmul de vezica biliara.
Tratamentul icterului mecanic prin migrare litiazica coledociana se face prin sfincterotomie endoscopica cu extractia ulterioara a calculului (calculilor) coledocieni cu balonaj sau sonda Dormia.

Prognostic
Prognosticul litiazei biliare este bun, deoarece cazurile simptomatice se rezolva cel mai adesea chirurgical, iar cele asimptomatice se tin sub supraveghere.

Tratamentul litiazei biliare
La ora actuala exista aproape un consens ca **litiaza biliara asimptomatica** sa fie tinuta doar sub observatie si nu rezolvata chirurgical (ghidul OMGE-Organizatia Mondiala de Gastroenterologie). Având în vedere ca doar 1-2% din cazurile asimptomatice devin anual simptomatice, espectativa pare solutia cea mai logica si cea mai economica, râamânând ca, daca simptomele apar, sa se decida o terapie.Trebuie sa retinem ca

realizarea colecistectomiei, desi este un gest chirurgical relativ simplu, este grevata si ea, uneor,i de aparitia unor complicatii.

Litiaza biliara simptomatica va fi tratata. Cel mai adesea acest tratament este **chirurgical** si mai rar prin tehnici nechirurgicale. O data cu introducerea colecistectomiei laparoscopice, a crescut gradul de acceptabilitate de catre bolnav a interventiei. Ea asigura o interventie sigura, o spitalizare scurta si sechele postoperatorii minime (în m inile unor chirurgi bine antrenati în aceasta tehnica). Se trateaza prin aceasta tehnica mai ales litiaza biliara necomplicata, dar si colecistita acuta sau hidropsul vezicular. În colecistita scleroatrofica litiazica sau în suspiciunea de litiaza coledociana, se prefera cel mai adesea tehnica clasica a colecistectomiei deschise. In suspiciunea de litiaza coledociana, expl orarea coledocului prin echoendoscopie (eventual prin colangiografie RMN) si mai rar prin ERCP (colangiografie endoscopica retrograda) este obligatorie, descoperirea de calculi permit nd extragerea lor prin endoscopie.

Tehnicile nechirurgicale de tratament al litiazei biliare sunt ***litoliza medicamentoasa*** si ***litotripsia extracorporeala*** (mai putin utilizate în ultimul timp) .

Litoliza medicamentoasa se adreseaza calculilor de colesterol, de preferinta de mici dimensiuni, ce umplu sub jumatate din volumul vezicular si cu un colecist cu zona infundibulo-cistica permeabila. Tratamentul consta 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 3-12 luni, p na la dizolvarea completa a calculilor (sansa de succes este de 50% si exista riscul de recidiva de aprox. 10%/an, în primii 5 ani). Supravegherea rezultatelor se face prin ecografie. Metoda de disolutie medicamentoasa a calculilor a devenit tot mai rar utilizata în ultimii ani.

Litotripsia extracorporeala (ESWL) consta din bombardarea calculilor de colesterol cu unde de soc (shock wave lithotripsy); ea se adreseaza calculilor unici sau putin numerosi, de preferinta sub 15 mm. Fragmentele rezultate din litotripsie vor fi apoi dizolvate prin administrarea de acizi biliari (în special acid ursodeoxicolic), p na la disparitia completa a tuturor fragmentelor de calculi din vezica. Ambele tehnici nechirurgicale (litoliza medicamentoasa si ESWL) sunt relativ scumpe si sunt tot mai rar folosite la ora actuala.

HEPATITELE CRONICE

Def initie

Hepatitele cronice reprezinta procese necro-inflamatorii si fibrotice hepatice *cu o evolutie de peste 6 luni* .

Diagnostic

Diagnosticul hepatitelor cronice este unul clinico-biologic, dar mai ales histologic. Acest lucru se datoreaza faptului ca adesea hepatitele cronice pot fi complet asimptomatice, sau un tablou clinic complet nesugestiv, ceea ce face ca, uneori, ele sa fie descoperite cu ocazia unor investigatii biologice de rutina.

Aproape la jumatate din pacientii cu hepatita cronica descoperirea acesteia se face cu ocazia unor analize periodice (ce vor releva probe biologice modificate - cel mai adesea transaminaze) sau cu ocazia unei ecografii de rutina, ce va putea demonstra o splenomegalie. În momentul suspiciunii de hepatita cronica, se va începe printr -o anamneza etiologica exacta, un examen clinic corect (pentru hepato si splenomegalie), o evaluare biologica pentru afectare hepatica (cu cele 4 sindroame biologice: hepatocitolitic, hepatopriv, inflamator si bilioexcretor), o ecografie abdominala pentru evaluarea dimensiunii splinei si a unor eventuale semne de hipertensiune portala.

Stadializarea hepatitei cronice se va face printr-o ***biopsie hepatica*** (PBH) sau printr-o ***evaluare non-invaziva a fibrozei hepatice*** .

Biopsia va permite corect încadrarea histologica, va permite un prognostic cât mai exact, iar uneori va aduce elemente etiologice importante (în hepatita cu virus B - aspect al hepatocitului de "sticla matuita" sau în ciroza biliara primitiva) si va permite totodata o decizie terapeutica (în functie de leziunile descoperite).

In ultima vreme se încearca folosirea unor **marcheri non- invazivi de determinare a fibrozei** hepatice : **FibroTest-ActiTest sau FibroScan** (folosind teste biologice sau elastografia hepatica). Se poate ca în viitorul nu prea îndepărtat, aceste teste neinvazive de fibroza sa înlocuiasca biopsia hepatica.

Stadializarea histologica a hepatitelor cronice necesita punctie biopsie hepatica (PBH). Aceasta este o tehnica cu invazivitate redusa si cu un risc minim (la aprox. 1-2 % din cazuri pot aparea: durere postpuncție în omoplat sau foarte rar, hemoperitoneu), care în ultimul timp se efectueaza sub control ecoghidat. Fragmentul bioptic, dupa fixare si colorare cu HE sau coloratii speciale, va fi citit de un anatomopatolog cu experienta în domeniul hepatic.

Exista la ora actuala mai multe scoruri de încadrare histologica: scorul Knodell, scorul Metavir sau scorul HAI (Histologic Activity Index). În general, toate aceste scoruri fac o evaluare a activitatii necroinflamatorii (*grading*) si a f ibrozei (*staging*) .

Astfel **scorul Knodell** , utilizeaza pentru necroinflamatie (necroza periportala si "bridging" necrosis, necroza portala si inflamatia portala) un scor maxim de 18, iar pentru fibroza un scor merg nd de la 0 (absenta) la 4

(remanierea cirogena).Se folosește la pacienții cu hepatită cronică B.
Scorul Metavir merge pentru activitate de la 0 la 4, la fel si pentru fibroza (0-4).Se folosește pacienții cu hepatită cronică C

Etiologia hepatitelor cronice
În mod cert, cea mai frecventa etiologie a hepatitelor cronice este cea virusala. Astfel, virusul B (eventual asociat cu D) si virusul C sunt cauzele principale a hepatitelor cronice. Alte cauze posibile, dar net mai rare, sunt hepatita autoimuna, apoi cea din boala Wilson (deficitul de ceruloplasmina), cauza medicamentoasa si deficitul de alfa-1 antitripsina. În fata unui bolnav cu hepatita cronica, primul lucru pentru etiologie, va reprezenta cautarea marcherilor virusali: Atg HBs (iar c nd este pozitiv se vor cauta si anticorpii anti-D) si anti HCV. Daca acesti marcheri virusali sunt negativi, de abia atunci se vor cauta celelalte etiologii posibile (anticorpi antinucleari, LKM1 si SMA-smooth muscle antibody pentru hepatita autoimuna, dozarea ceruloplasminei pentru boala Wilson, dozarea alfa-1 antitripsina pentru determinarea deficitului acesteia). Deci, principalele *etiologii* ale hepatitelor cronice sunt:
1. virusul hepatic B
2. virusul hepatic D (obligator împreuna cu virusul B)
3. virusul hepatic C
4. cauza autoimuna
5. boala Wilson (deficitul de ceruloplasmina)
6. deficitul de alfa-1 antitripsina
7. hepatita cronica colestatica
8. cauza medicamentoasa (oxifenisatinul, izoniazida, nitrofurantoinul, alfa-metildopa ca medicamente principale).

1. Hepatita cronica cu virus B
Reprezinta la noi o problema de sanatate publica din cauza portajului relativ ridicat de virus B din Rom nia.
Epidemiologie. Se apreciaza ca acesta este între 5 si 8 % la noi în tara, ceea ce ne încadreaza în spectrul tarilor cu endemie medie.
Hepatita acuta cu virus B se cronicizeaza în aprox. 5-10% din cazuri, ceea ce permite existenta unui rezervor destul de important de virus.
La nivel global, se apreciaza ca peste 2 miliarde de oameni au fost infectati în lume cu virusul hepatitei B, numai în Europa aparând anual peste 1 milion de cazuri noi. Se apreciaza ca, la ora, actuala la nivelul întregului glob exista peste 350 milioane de purtatori cronici de HBV, cu tendinta de crestere spre 400 milioane. Cei mai multi purtatori cronici se afla în Asia si Africa, spatii cu prevalenta mare (peste 8 – 10%). Tara noastra este considerata a avea o endemicitate medie (5-7%). Zone cu prevalenta scazuta (sub 2%) sunt în Australia, SUA si Europa Occidentala.
Rezervorul natural al infectiei cu VHB îl constituie persoanele infectate, virusul fiind localizat în s nge, saliva si alte secretii (seminala,

vaginala, lapte de s n). Sursa principala de infectie o reprezinta sângele infectat, deci administrarea de sânge (transfuzie) sau de produse derivate din sânge (masa trombocitara, crioprecipitatul, factorii antihemofilici etc.) insuficient controlate, poate produce infectia. Aceasta se mai poate transmite pe cale sexuala (prin sperma), prin diverse secretii sau perinatal. Receptivitatea este generala cu exceptia celor care au trecut prin boala sau a celor vaccinati.

Transmiterea virusului se poate realiza pe diverse cai:

A. Orizontala

- Parenteral sau percutan (sânge, derivate din sânge, contact cu instrumentar infectat, inclusiv tatuaje).
- Contact fizic non-sexual (intrafamilial, colectivitati de copii).
- Contact sexual.

B. Verticala

- Perinatala (de la o mama infectata la copil).

În zonele cu endemicitate mare, transmiterea este predominant verticala, pe c nd în cele cu endemicitate medie si redusa transmiterea principala este majoritar orizontala. Trierea serologica a s ngelui recoltat pentru transfuzii a condus la scaderea incidentei Ag HBs si a riscului rezidual de transmisie a VHB.

Patogenie. Virusul hepatitei B (VHB) este un virus de mici dimensiuni, din familia Hepatnaviridae.

Format dintr-un învelis extern care contine Ag HBs, sub cele trei forme, si nucleocapsida cu AND genomic dublu spiralat (AND VHB) si AND polimeraza. Genomul cuprinde 4 gene (S, pre-C, P si X).

Structura virusului hepatic B:

1 – "CORE"- inima virala cuprinde:

- ADN - dublu catenar
- ADN polimeraza
- Ag (antigene)

2 – Nucleocapsida:

Virusul hepatic B are tropism hepatocelular, dar se poate gasi si în monocite; replicarea lui se face în hepatocit, produc nd cantitati mari de AgHBs. Numai o mica parte din AgHBs intra într -un virus nou complet, restul fiind eliberati în circulatia sanguina, sub forma de filamente sferice si reprezent nd markeri serologici pentru infectia hepatitei B.

Lezarea ficatului de catre VHB nu se face prin actiune citopatica directa, ci prin inducerea unui raspuns imun mediat celular. La subiectii infectati cronici, acest raspuns este deficitar fata de virus si de hepatocitele infectate, apar nd astfel incapacitatea de eliminare imuna a VHB în faza acuta a bolii si alterarea progresiva a ficatului prin continuarea distrugerii hepatocitelor infectate. Astfel se dezvolta un proces inflamator si de necroza hepatocitara, potential reversibil. Perpetuarea acestui proces un timp prea îndelungat conduce la aparitia fibrozei, iar în ultimul stadiu chiar a carcinomului hepatocitar.

Istoria naturala a infectiei cu HBV. Infectia cronica cu VHB se produce în lipsa unei eliminari spontane a hepatocitelor infectate cu VHB si a seroconversiei AgHBe/anti-HBe. Vârsta persoanei infectate în momentul infectiei primare apare ca cel mai bun factor determinant al cronicizarii. Cronicizarea infectiei poate depasi 90% la copiii infectati perinatal din mame AgHBe pozitiv, cu evolutie frecvent subclinica a hepatitei acute. În schimb, la copiii peste 5 ani si adultii tineri, infectia acuta poate fi aparenta clinic, în schimb procentul cronicizarii se reduce.
Evolutia hepatitei cronice B spre ciroza se produce la 40% din copii si la 15-20% din adulti, cu o progresie anuala de cca. 2%. Exista o serie de factori favorizanti ai evolutiei spre ciroza: v rsta peste 30 ani, durata replicarii VHB si severitatea bolii hepatice si a reactivarii virale. Carcinomul hepatocelular apare pe fondul cirozei hepatice cu o rata anuala de ~ 3% si dupa o evolutie de peste 25 ani a infectiei cronice cu HBV. Dupa rezolvarea hepatitei cronice B se produce o scadere progresiva a riscului oncogen.
Principalii ***marcheri serologici*** ai hepatitei B sunt:
- Atg HBs (diagnosticat prin tehnici Elisa) *reprezinta un marcher de infectiozitate* si apare at t în faza acuta a bolii, c t si la pacientii cu hepatita cronica. *Persistenta peste 6 luni a acestui antigen, dupa o hepatita acuta, semnifica cronicizarea* . Disparitia lui împreuna cu aparitia antiHBs indica seroconversia AgHBs. ***Anti HBs*** semnifica imunizarea prin infectie sau prin vaccinare.
- Anti HBc *semnifica trecerea prin boala* . AntiHBc apar în ser la cei cu infectie cronica (antiHBc/IgG) sau sunt markerii infectiei acute ori ai replicarii virale (antiHBc IgM).
- Atg HBe (antigen de replicare) *semnifica faza replicativa a infectiei* . Este decelabil la aprox. 25% din pacientii cu hepatita cronica B. Prezenta lui semnifica *infectia cu virus „salbatic”.*
- Anti HBe *apar în momentul seroconversiei AgHBe / antiHBe* si denota o replicare virala redusa la cei cu infectie cronica, cu îmbunatatirea prognosticului clinic. Pierderea AgHBe, dar fara aparitia antiHBe, nu constituie seroconversia. *Prezenta antiHBe* si AND VHB la pacientii AgHBe negativ se înt lneste la cei cu *VHB mutant* pre-Core.
- DNA HBV *reprezinta marcherul cel mai sensibil al replicarii virusale* . Pozitivitatea se coreleaza cu viremia. Masurarea lui cantitativa permite aprecierea progresivitatii hepatitei cronice B si a raspunsului la tratamentul antiviral. Cele mai sensibile teste în decelarea DNA HBV sunt tehnicile PCR.
- Anti HBs - prezenta anti HBs semnifica vindecarea unei hepatite B sau vaccinarea anti hepatita B .
Primul element pe care îl cautam la o hepatita cronica este Atg HBs. Daca el este pozitiv, atunci vom cauta daca este un virus “salbatic” sau “mutant” (Atg HBe si Anti Hbe) si replicarea virala (DNA HBV).
In caz ca avem Atg HBs prezent , Atg HBe pozitiv (***virus salbatic***) sau Atg HB e negativ, DNA HBV pozitiv (***virus precore mutant***),

replicarea virala activa reprezinta un potential evolutiv al hepatitei cronice.

Tabloul clinic al hepatitei cu virus B este cel mai adesea sters. La majoritatea bolnavilor cronici, boala se descopera înt mplator, c nd, cu ocazia unor investigatii biologice de rutina se descopera transaminaze crescute. Eventual un examen clinic ocazional, poate descoperi hepatomegalie sau eventual si splenomegalie. Majoritatea bolnavilor sunt complet asimptomatici sau pot acuza o astenie, adinamie, scaderea fortei de munca. Episoade de icter sau subicter apar mai rar, de obicei în stadii mai avansate de boala.
Anamneza bolnavului poate destul de rar sa descopere în antecedente o hepatita acuta icterigena cu Atg HBs, dar se pot descoperi alte momente cu potential infectios: injectii, vaccinari, tatuaje, interventii de mica sau mare chirurgie etc. Daca descoperirea se face în copilarie, se poate pune problema transmisiei verticale materno-fetale.
Examenul clinic al unui bolnav cu hepatita cronica poate decela o hepatomegalie si uneori splenomegalie. Consistenta ficatului este moderat marita ceea ce face deosebirea de consistenta ferma din ciroza hepatica. Icterul sau subicterul apar mai rar.

Tabloul biologic poate fi mai mult sau mai putin modificat. Astfel, exista hepatite cronice cu un tablou biologic minim modificat, iar altele (de obicei formele active) au modificari evidente.

Sindromul hepatocitolitic se traduce prin transaminaze GPT, GOT (ALAT, ASAT) crescute de c teva ori (în general 2-3xN), dar exista si hepatite cronice cu transaminaze cvasinormale.

Sindromul inflamator se traduce prin crester ea gama globulinelor, exist nd o oarecare corelatie între nivelul lor si activitatea histologica a bolii.

Sindromul hepatopriv (IQ, TQ, albuminemia) este putin modificat.

Sindromul bilio-excretor , cu cresterea bilirubinei,este destul de rar.

Marcherii virusologici hepatici necesari sunt Atg HBs, ca expresie a virusului B, apoi marcherii de replicare DNA HBV, Atg HBe (sau nereplicare - Anti HBe). *Cercetarea virusului D (delta) în prezenta virusului B este obligatorie, având în vedere asocierea celor doua virusuri* (virusul D este un virus defectiv, care nu poate exista în afara infectiei B).
Hepatita cronica cu virus B poate avea ***doua forme*** :
-**forma "e" pozitiva** (atg HBe pozitiv = virus "salbatic")
-**forma "e" negativa** (atg HBe negativ, DNA HBVrepricativ=virus mutant pre-core).
In ultima vreme predomina forma de hepatita cronica cu virus mutant (în Rom nia aprox.80% din hepatitele cronice B sunt forme "e"negative).
Genotiparea virusului B : principalele genotipuri sunt A,B, C si D. Genotipul A

raspunde mai bine la interferon, iar genotipul D mai bine la analogi nucleotidici (nucleosizici).
Purtatorul non -replicativ de virus B : la subiectii cu infectie cronica cu VHB, fara boala hepatica, unde este prezent numai AgHBs, lipsind replicarea DNA VHB si AtgHBe, iar aminotransferazele sunt persistent normale (la fel ca si celelalte teste hepatice), toate acestea în conditiile unei evolutii asimptomatice, incadrarea se face ca ***„purtator non-replicativ" de virus B*** (vechiul termen era de „purtator sanatos" de virus B).

Stadializarea hepatitei cronice se face prin biopsie hepatica. Aceasta va aprecia "stagingul" si "gradingul" bolii. Prezenta marcherului infectiei cu virus B se face prin coloratia cu orceina, care va face ca hepatocitele infectate sa aiba aspect de "sticla mata".

Tratamentul hepatitei cronice cu virus B.
Masurile generale pentru un astfel de bolnav cuprind un regim de viata apropiat de cel al unui individ normal. Activitatea fizica usoara (miscarea) nu va fi contraindicata. Repausul la pat în mod prelungit nu a dovedit a aduce beneficii. În formele usoare si moderate, bolnavul poate sasi continuie activitatea profesionala, mai ales în meserii fara eforturi fizice deosebite. Se va contraindica în mod absolut consumul de alcool, datorita efectului sinergic hepatotoxic.
Dieta este apropiata de cea a individului normal, recomand ndu-se aport suficient de proteine, vegetale si fructe. Administrarea de medicamente va fi evitata pe c t posibil, din cauza efectului hepatotoxic al multor medicamente.
Medicamentele "hepatotrope" nu modifica evolutia bolii si nu au efect antiviral. Se pot folosi: Essentiale forte, Liv 52, Lagosa, Endonal etc.
Anturajul bolnavilor cu hepatita B (membrii familiei), vor fi *vaccinati* împotriva hepatitei B, cu **vaccinul Engerix B** . Pentru Engerix B la adult se folosesc 3 doze a 1 ml la 0,1 si 6 luni, injectarea fac ndu-se în muschiul deltoid.Totodata este obligatorie vaccinarea tuturor persoanelor cu risc pentru hepatita B : personalul medical, stomatologii, hemodializatii cronic etc.
M*edicatia antivirala* reprezinta la ora actuala baza terapiei în hepatita B, cu ***interferon sau analogi nucleozidici (nucleosidici)*** . Aceste terapii sunt indicate în formele replicative (viremie peste 10.000 copii/ml) de hepatita B (forme infectante si cu potential evolutiv) si care au transaminaze crescute. Formele cu valori normale ale transaminazelor raspund de obicei slab sau de loc la terapie si nu vor fi tratate, doar c nd exista leziuni histologice importante.
Obiectivele primare ale tratamentului vizeaza sistarea replicarii sau eliminarea VHB, precum si reducerea sau stoparea procesului necroinflamator, prin diminuarea patogenitatii si a infectivitatii. Pe termen lung, se urmareste prevenirea recaderilor, sistarea evolutiei catre ciroza si a

progresiei catre carcinom hepatocelular.
Pacientii care au indicatii de tratament antiviral trebuie sa îndeplineasca o serie de parametri:
a) virusologici – AgHBs pozitiv, AgHBe pozitiv/antiHBe pozitiv (VHB mutant), ADN VHB pozitiv în ser;
b) biologici – ASAT si ALAT crescute de peste doua ori fata de valoarea normala, de peste 6 luni;
c) histologici – scorul de activitate Knodell peste 6.
Interferonul (IFN) cel mai utilizat este cel alfa recombinat (Intron A sau Roferon A). Acesta se administreaza injectabil subcutan, iar efectul lui este at t antiviral, cât si imunomodulator. Contraindicatia tratamentului cu interferon apare la bolnavii nereplicativi, la cei cu transaminaze normale, cu leuco - trombocitopenie, cu tulburari psihice, c t si la cei cu ciroza decompensata.
Doza de interferon administrata va fi:
-**Atg HBe pozitiv** : 5 MU/zi sau 3x10 MU/saptam na, pentru o perioada de 12 luni
-**Atg HBe negativ** : aceleasi doze (5 MU/zi sau 3X10 MU/saptamâna), **timp de 12 luni**.Tratamentul cu interferon standard a fost inlocuit aproape în întregime cu cel
Se vor urmari in timpul terapiei numarul de leucocite si trombocite lunar (interferonul poate produce leucopenie si trombocitopenie) si valorile transaminazelor, tot lunar. De obicei, la 2 luni poate aparea cresterea transaminazelor la valori mari, prin hepatocitoliza celulelor infectate.
Disparitia dupa tratament a Atg HBs apare doar la aprox. 10% din bolnavi, dar la peste jumatate din cazuri apare seroconversia pe “e”, urmata adeseori, în timp, de disparitia spontana a Atg HBs.
In varianta de virus “mutant” (deosebit de cel “salbatic”) raspunsul terapeutic la interferon este mai slab.
Raspunsul terapeutic complet presupune disparitia din ser a martorilor de replicare virala si seroconversia AgHBe/antiHBe, normalizarea ALAT, ASAT si reducerea scorului Knodell cu cel putin doua puncte.
În faza de pretratament, au o valoare predictiva pentru raspuns favorabil la interferon nivelul crescut al transaminazelor, o replicare virala scazuta, un scor Knodell peste 6, absenta coinfectiei cu HIV si contactul infectant cu HBV realizat la v rsta adulta.

In ultima perioada, tratarea hepatitei cronice B se face cu **interferon pegylat (PEG-IFN).** . Acesta are avantajul administrarii unei singure injectii saptamânale (actiune retard) si a unor rezultate terapeutice ceva mai bune. Preparatele existente sunt: Pegasys (Roche) 180 micrograme/saptamâna si PegIntron (Merck) 1,5 micrograme/kg corp/saptamâna, pentru **48 de saptamâni**.
Principalele reactii adverse ale tratamentului cu interferon sunt: sindrom pseudogripal (post-injectare), leuco si trombocitopenie, afectare tiroidiana, depresie (chiar severa, uneori cu tendinta suicidala).
Analogii nucleozidici **– lamivudina, adefovirul si entecavirul -**

sunt utilizati în practica clinica în tratamentul hepatitei cronice B. Studii clinice au demonstrat utilitatea lamivudinei (Zeffix), în doza orala de 100 mg/zi pentru cel putin 60 de luni (de preferinta este administrarea pe termen cât mai lung), pentru reducerea replicarii virale (inhiba revers transcriptaza virala).
Lamivudina (Zeffix) induce seroconversia AgHBe/anti HBe la ~ 30% dintre pacienti dupa un an de tratament, iar la 40% se observa ameliorari ale aspectului histologic dupa tratament de un an. Este indicata ca terapie la cei care nu au raspuns la interferon, precum si la pacientii cu ciroza hepatica B compensata sau decompensata. În cursul tratamentului cu lamivudina poate apare frecvent rezistența - pot aparea forme mutante (YMDD),

Se pare ca la formele mutante tratamentul cu Adefovir poate obtine rezultate favorabile. **Adefovirul** si **entecavirul** (Baraclude) reprezinta alternative la terapia cu Lamivudina, în special la cei care au dezvoltat rezistenta (eventual în asociere). Adefovirul sau entecavirul se administreaza si la cei cu rezistenta primara la lamivudina sau mai nou ca primă terapie (risc mic de rezistență) .
Avantajul interferonului îl reprezinta perioada finita de administrare (12 luni), dar cu efecte adverse destul de mari, iar avantajul analogilor nucleotidici îl reprezinta usurinta administrarii (orale), efecte adverse minime, dar administrarea e foarte îndelungata (ani de zile, poate toata viata).
Terapia actuala în hepatita cronica B are rezultate oarecum dezamagitoare, deoarece poate realiza seroconversia si normalizarea transaminazelor, dar disparitia Atg HBs se produce doar în aprox. 10% din cazurile tratate. Se spera la obtinerea în viitor a unor rezultate superioare, fie prin asocieri medicamentoase, fie prin introducerea unor noi terapii (tenofovir,emtricitabina etc).

2. **Hepatita cronica B asociata cu virus D**

Epidemiologie. VHD suprainfecteaza peste 5% din purtatorii unei infectii cronice cu VHB. Prevalenta infectiei cu VHD difera geografic. Astfel, zone cu endemie redusa (sub 10%) sunt SUA, tarile nordice din Europa si Orientul Îndepartat, zonele cu endemie medie (10-30%) includ Bazinul Mediteranean, Orientul Mijlociu si Asia, zonele hiperendemice sunt: Africa, America de Sud. In Romnia aprox.25% din pacientii cu virus B sunt infectati si cu virus D (în Timisoara aprox.10%) .
Transmiterea VHD se face de la persoanele infectate cu acest virus, care constituie sursa de infectie. Calea de transmitere este similara cu cea a VHB, adica parenteral/sanguina sau sexuala.
Patogenie. Virusul hepatitei D este un virus de mici dimensiuni.
VHD este un virus citopatogen, fiind prezent numai la cei infectati cu VHB, prezenta acestuia fiind necesara replicarii VHD. În fazele de replicare activa/infectie acuta, poate inhiba replicarea VHB, cu absenta serologica a AgHBs prin mecanism de stimulare a sintezei hepatice de interferon.
VHD este un virus defectiv, infectând gazda fie concomitent cu

VHB (*co-infectie*) , fie survenind la un purtator de VHB (*supra-infectie*). Suprainfectia VHD agraveaza evolutia unei hepatite B sau a unei ciroze de aceasta etiologie si conduce la cronicizarea infectiei VHD la 75% din cazuri. Evolutia cirogena în forma cronica de infectie este rapid progresiva (2 – 10 ani). La un procent asemanator (15%), apare at t la decesul prin insuficienta hepatica dupa 1 – 2 ani, c t si la remisiunea bolii.

Tabloul clinic. Suprainfectia VHD este sugerata de aparitia unui episod acut cu icter pe fondul unei hepatite cronice B, car e nu prezinta semne de activitate si care apoi evolueaza sever. La purtatorul cronic de AgHBs, fara boala hepatica, se manifesta ca un episod de hepatita acuta. Clinic, nu are semne particulare, care sa o diferentieze de hepatita cronica virala de alta etiologie.

Diagnostic

Markerii serologici. Diagnosticul suprainfectiei se bazeaza pe relevarea prezentei în ser a AgHBs, AgHD (tehnica PCR), antiHD. Coinfectia este diagnosticata prin decelarea în ser a AgHBs, antiHD/IgM.

Testele functionale hepatice. Modificarea lor reflecta gradul afectarii hepatice, fara a indica o anumita etiologie.

Histologia hepatica. Frapeaza caracterul agresiv al necrozei hepatocitare, cu necroze în punte si multifocale, afectarea multilobulara. Prin tehnici speciale, se poate evidentia prezenta în hepatocite a AgHD.

Tratament

Acest tip de hepatita are rezultate terapeutice mai slabe la **interferon(IFN)** . Preparatele sunt Intron A (Merck) sau Roferon (Roche). Dozele de IFN utilizate sunt mari, de 3 x 10 MU/saptamâna timp de 1 an, dar rata de disparitie a Atg HBs ramâne redusa (iar disparitia ARN HDV foarte redusa, max.25%). Totusi, terapia este utila putând opri sau încetini evolutia hepatitei cronice.

La ora actuala se încearca si în hepatita cu virus D tratamentul cu **interferon pegylat(PEG-IFN)** , care pare a ameliora rezultatele terapeutice. Dozele de Peginterferon sunt: Pegasys 180 micrograme/saptamâna sau PegIntron 1,5 micrograme/kg corp/saptamâna administrate timp de un an. Disparitia Atg HDV apare în aprox. 25-40% din cazurile tratate.

În final, trebuie sa vorbim despre costul social al tratamentului cu INF, fiind vorba de o terapie foarte costisitoare. Rezultatele se constata doar la cca. jumatate din bolnavi, dar se pare ca efectul histologic benefic apare la majoritatea pacientilor. De aceea, investind în tratamentul cu interferon (sau cu alte antivirale eficiente), vom scadea ulterior numarul de ciroze, cu toate complicatiile costisitoare ale acestei boli.

3. Hepatita cronica cu virus C

Hepatita cronica cu virus C este o problema de sanatate ce a aparut dupa 1990, o data cu descoperirea acestui virus. Înaintea acestei date, exista notiunea de hepatita non-A non-B. Reprezinta o problema importanta, deoarece descoperim acum cazuri de hepatita cronica datorate unor

transfuzii efectuate înainte de cunoasterea si testarea pentru acest virus. Dupa o hepatita acuta cu virus C (cel mai adesea anicterica si deci frecvent nediagnosticata), rata de cronicizare este de pâna la 70-80% (foarte înalta). Evolutia naturala spre ciroza hepatica apare la aprox. 20-30% din cazuri.

Epidemiologie. Se estimeaza ca, pe plan mondial, sunt infectate cu VHC 170 milioane de persoane, cu o prevalenta de 3%. În România, un studiu recent a demonstrat o prevalenta de 3,5%

Transmiterea VHC. Persoanele infectate cu VHC reprezinta sursa de infectie cu acest virus, indiferent daca ele au sau nu manifestari de boala hepatica. Transmiterea parenterala constituie principala cauza de infectare, prin transfuzie de s nge nesecurizat VHC sau prin utilizarea de droguri injectabile. Introducerea screening-ului s ngelui transfuzat a redus într-o maniera importanta acest risc, anterior anului 1990 incidenta hepatitelor C posttransfuzionale ajungând la 90 – 95% din cazuri. Toxicomanii utilizatori de droguri injectabile sunt infectati VHC în proportie de 50 – 80%, ca si hemofilicii (60 – 80%). Alte cai parenterale de transmitere a VHC includ transplantul de organ, hemodializa, infectiile nosocomiale (instrumentar nesterilizat), dar cu frecventa foarte mica, pr ecum si infectarea prin expunere ocupationala (în chirurgia generala, ortopedica, stomatologie).

Transmiterea non-parenterala se face pe doua cai: sexuala (care are o frecventa redusa si pare a fi facilitata de coinfectia HIV, si transmiterea verticala. Aceasta se produce de la mama la nou-nascut, cu o frecventa de 3 – 6% sau 10 – 17%, în functie de absenta sau respectiv prezenta coinfectiei HIV la mama. Calea intrafamiliala nonsexuala (3 – 10%) intervine mai ales în conditiile unei viremii înalte. În 30 – 40% din cazuri, nu poate fi demonstrata calea de transmitere a VHC.

Sursa de infectie este omul bolnav. În ciuda unei anamneze exacte, la aprox. 30-40% din cazuri o sursa potential infectanta nu se poate decela, de aceea se cauta alte posibile cai de transmitere a infectiei.

Receptivitatea populatiei la infectie este generala, av nd în vedere ca nu exista o vaccinare împotriva hepatitei C.

Privind prevalenta infectiei cu virus C în populatie, studiile epidemiologice sunt destul de putine, dar se poate lua ca apreciere prevalenta infectiei C la donatorii de sânge neplatiti. Astfel, prevalenta merge de la aprox . 0,5% în Europa de Nord, la 1% în Italia, Franta, cât si la noi (un studiu multicentric Timisoara - Tg Mures a aratat o prevalenta de 0,5-1%) si pâna la 20% în Egipt.

Patogenie. Virusul hepatitei C este un virus de tip ARN, înrudit cu virusurile din familia Flaviviridae si Pestiviridae, si este format dintr-o anvelopa lipidica, la exterior, si o nucleocapsida ce contine si ARN -VHC. Are o mare variabilitate genetica, cu existenta a cel putin sase genotipuri, cu rasp ndire geografica si implicatii clinice diferite. Asa se explica dificultatea realizarii de vaccinuri, raspunsul dupa terapia cu interferon, evolutia uneori severa a bolii hepatice, frecventa crescuta a infectiei cronice

cu VHC, aspecte reunite mai ales la genotipul I b.
VHC este un virus citopatogen, care determina leziuni hepatocitare prin actiune toxica virala directa si prin mecanism mediat imunologic. În principal, intervine imunitatea mediata celular, prin mecanism specific antigen dependent, respectiv mecanism nespecific. Incapacitatea eliminarii VHC face ca persistenta acestuia sa conduca la progresia leziunilor în cadrul unei hepatite cronice si ulterior la ciroza hepatica.
Istoria naturala a infectiei VHC. Obisnuit, episodul acut de infectie VHC evolueaza subclinic, icterul fiind prezent numai la 10% din cazuri. Aspectul de hepatita acuta fulminanta este rar înt lnit, dar boala îmbraca o forma acuta severa c nd infectia se grefeaza pe fondul unei hepatopatii cronice necunoscute, c nd se produce o coinfectie VHB-VHC sau la primitorii de transplant hepatic. Evolutia este marcata de procentul mare al cronicizarii bolii hepatice (70 – 80%) si de dezvoltarea cirozei (20%) dupa un interval mediu de trei decenii. Carcinomul hepatocelular (3 – 4%) si ciroza, explica marea majoritate a deceselor la cei cu hepatita posttransfuzionala cu aceasta etiologie. Este o caracteristica dezvoltarea lenta a unei boli hepatice progresive cu final sever, un numar important de persoane cu infectie neprogresiva sau boala hepatica cronica usor progresiva ram n nd necunoscut.
Factorii de prognostic negativ privind rapiditatea progresiei bolii sunt: genotipul I b, nivelul ridicat al viremiei si gradul diversitatii genetice a virusului (cvasispeciile), transmiterea transfuzionala a VHC, imunodeficienta, co-infectia cu VHB sau HI V, consumul abuziv de alcool. In Romania prevalenta genotipului 1 este de peste 99%.
Aparitia cirozei este favorizata de: v rsta peste 40 ani, consumul zilnic de alcool de minimum 50g si sexul masculin, infectia asociata transfuziei, coinfectia VHB sau HIV. Daca în ciroza compensata supravietuirea este de 90% la 5 ani, proportia se reduce la 50% la 5 ani de la decompensare.
Tabloul clinic al hepatitei cronice cu virus C este cel mai adesea sters sau absent. Un semn destul de caracteristic este astenia persistenta, nejustificata de efortul fizic sau psihic depus, fatigabilitate, inapetenta, mialgii, dureri în hipocondrul drept. Un sindrom dispeptic nesistematizat poate uneori. Toate acestea denota o anumita severitate a bolii, manifestarile specifice de suferinta hepatica (icter, hepatosplenomegalie) fiind prezente în stadiul avansat de evolutie.
Alteori, în aceasta hepatita cronica pot aparea ***manifestari extrahepatice***, considerate ca expresia unor tulburari imunologice: purpura trombocitopenica, artralgii, poliarterita nodoasa, crioglobulinemia mixta, sindromul Sjogren, tiroidita autoimuna, glomerulonefrita membranoasa, hepatita autoimuna si diverse alte manifestari cutanate de tip lichen plan, sialadenita, ulceratiile corneene.
Alte asocieri ale VHC cu: carcinomul hepatocelular (50 – 75% din carcinoamele hepatocelulare sunt VHC pozitive), co-infectia cu VHB (5 – 10%).

Evaluarea biologica necesara în fata unei suspiciuni de hepatita cronica o reprezinta explorarea biologica hepatica (pe cele 4 sindroame descrise si la hepatita B) si cautarea etiologiei. De remarcat ca, în hepatita C, valoarea transaminazelor poate avea valori oscilante în timp (ceea ce nu înseamna neaparat modificarea evolutiei bolii), cât si faptul ca exista destul de numeroase cazuri de hepatita cronica C cu valori normale sau cvasinormale ale transaminazelor (GOT, GPT).
Pentru stabilirea etiologiei, se utilizeaza uzual anticorpii anti HCV (prin tehnici ELISA a III-a cu o sensibilitate de ~ 97%). Testele actuale permit decelarea seroconversiei, cu aparitia acestor anticorpi la doua saptamâni de la momentul infectant. Tehnicile actuale nu permit decelarea antiVHC în primele doua saptamâni de la acest moment (fereastra serologica), de unde riscul reactiilor fals-negative, inclusiv la imunodeprimati. Persoanele suspecte de infectie VHC necesita initial testare ELISA generatia a III -a. Prezenta anticorpilor anti HCV semnifica trecerea prin hepatita C, fara a ne informa asupra vindecarii. Dar prezenta de anti-HCV, împreuna cu transaminaze modificate semnifica de obicei infectie activa. În caz de dubiu se recomanda determinarea viremiei.
Determinarea viremiei se face prin PCR ARN HCV. Aceasta va cuantifica si nivelul viremiei, necesar în general pentru terapie.
Pentru evaluarea leziunilor extrahepatice se vor determina crioglobulinele (pentru diagnosticul de crioglobulinemie), proteinuria, sedimentul Addis, clearence-ul cu creatinina (pentru glomerulonefrita).
Asocierea dintre hepatita cronica C si hepatita autoimuna nu este rara, de aceea se vor determina si ANA, LKM1 si SMA.
Evaluarea morfologica a hepatopatiei cronice se face prin PBH, ea permitând stadializarea bolii si decizia terapeutica. Ceea ce este oarecum tipic hepatitei cu virus C este prezenta leziunilor lobulare, cât si prezenta steatozei (chiar în absenta alcoolismului).
Afectarea hepatica cronica este caracterizata prin prezenta unor foliculi limfoizi în spatiul port, afectarea biliducturilor, dezvoltarea unor leziuni steatozice ale corpilor Mallory, alaturi de un proces necroinflamator portal, periportal sau lobular si identificarea imunohistochimica a ARN VHC în hepatocitele infectate. Gradul fibrozei orienteaza asupra severitatii acestei afectari si a evolutiei cirogene.**Evaluarea noninvazivă prin FibroTest sau FibroScan** poate fi aleasă.
Genotiparea VHC poate oferi informatii privind severitatea bolii hepatice si raspunsul potential la tratamentul antiviral (genotipul 1 b cel mai dificil tratabil.). In România, aproape exclusiv pacientii sunt infectati cu genotipul 1- 99%.
Diagnosticul de boala se face pe tabloul clinic (când exista), pe explorarea biologica si mai ales etiologica, pe stadializarea histologica.
Asocierea cu infectia cu virus B este posibila, la fel cu hepatita autoimuna.
Evolutia bolii este de lunga durata, consider ndu-se ca timpul mediu de la infectie si p na la ciroza este de aprox. 15-20 de ani, adeseori chiar mai mult.
Complicatiile posibile sunt evolutia spre ciroza hepatica (destul de

frecvent) si hepatocarcinom (cel mai adesea pe fondul de ciroza), c t si existenta purpurei, a glomerulonefritei cu evolutie spre insuficienta renala cronica, precum si a altor boli autoimune (tiroidiene, cutanate etc.).
Tratamentul hepatitei cronice cu virus C cuprinde masuri generale si medicatie. *Masurile generale* se aseamana cu cele din hepatita B.
Terapia medicamentoasa este axata la ora actuala pe **interf eron**si **ribavirina**. Scopul tratamentului este cel al eradicarii VHC exprimat prin raspuns sustinut,SVR (la 24 de saptamâni de la sistarea tratamentului): normalizarea aminotransferazelor si negativarea ARN VHC (PCR negativ), cu îmbunatatirea tabloului histologic(SVR).
În mod clasic se indica aceasta terapie în boala activa , cu fibroza mai mare sau egala cu 1, cu transaminaze crescute sau normale, în absenta cirozei decompensate si la cazuri cu viremie prezenta (PCR ARN HCV+).
Exista mai multi parametri care prezic un raspuns bun la terapia cu IFN: vârsta tânara, sexul feminin, boala recent contactata, nivel viremic jos, absenta cirozei, absenta unor leziuni histologice severe, absenta colestazei, infectie cu alt genotip decât I b, concentratie redusa a fierului în ficat, absenta obezitatii și mai recent structura genetică a IL 28 B (interleuchina IL). În acest algoritm, cu cât avem m "buni", cu atât sansa raspunsului la terapie este mai mare.
Terapia combinata Peg Interferon si Ribavirina **este** ***standardul actual al terapiei hepatitei cronice C*** .
PegInterferonul este un interferon pegilat, ceea ce permite o degradare si eliminare lenta a acestuia si deci posibilitatea mentinerii unui nivel plasmatic crescut chiar în conditiile administrarii lui saptam nale . *Schema de tratament este Peg Interferon + Ribavirina pentru 12 luni în genotipul 1b.*
Preparatele de Peg Interferon existentele sunt Peg Intronul 1,5 microg/kg corp/sapt. si respectiv Pegasys 180 microg/sapt. (indiferent de greutatea corporala). Raspunsul virusologic se poate aprecia precoce la 3 luni, când viremia scade la responsivi la nivele nedetectabile sau de mai mult de 100 ori fata de valorile initiale.In cazul lipsei de raspuns virusologic la 3 luni, terapia se sisteaza.
Ribavirina se administreaza oral, în doza de 1000-1200 mg/zi (5 sau 6 tablete/zi): 1000 mg/zi la cei sub 70 kg si 1200 mg/zi la cei peste.
Efectele adverse ale IFN au fost descrise la hepatita B, iar Ribavirina poate da o anemie hemolitica moderata (se vor monitoriza lunar hemograma si reticulocitele).
Factorii predictivi pentru raspuns terapeutic bun sunt urmatorii:
- v rsta tânara, sub 40 ani
- absenta cirozei si un scor histologic mic al fibrozei
- genotipul II sau III
- încarcarea virala joasa (sub 2 600.000 copii/ml)
- sexul feminin
- absenta obezitatii
-varianta IL 28 B de tip CC.

4. Hepatita autoimuna

Hepatita autoimuna reprezinta o boala imuna, ce apare predominent la sexul feminin, caracterizata prin afectare hepatica cronica si manifestari imune sistemice.

Hepatita autoimuna (HA) este o boala relativ rara; aceasta raritate este data si de faptul ca nu este suficient cautata, iar mijloacele de diagnostic (determinarea anticorpilor) sunt relativ costisitoare.

În general, descoperirea HA se face în fata unei paciente cu suferinta hepatica cronica, de obicei cu hipergamaglobulinemie marcata, cu febra, artralgii si la care marcherii virusali sunt negativi. La aceste cazuri cercetarea marcherilor imunologici (ANA, LKM 1 si SMA) sunt pozitivi.

Etiopatogenie .Datorita unei predispozitii genetice sau unui factor exogen, se produce o pierdere a tolerantei imune fata de tesutul hepatic, acesta devenind din self, nonself. Dintre factorii exogeni, virusul hepatitei C este adesea declansatorul unei hepatite autoimune, mai rar hepatita B. Unele medicamente pot transforma selful în nonself (oxifenisatina, alfa metildopa). Tinta raspunsului imun este o proteina membranara specific hepatocitara (LSP - liver specific protein), care, pr intr-un mecanism oarecare (viral, toxic medicamentos), sufera o denaturare, devine non - self, genereaza anticorpi si se realizeaza o citotoxicitate dependenta de anticorpi.

Tabloul clinic este în general mai zgomotos dec t în hepatitele cronice virusale, dar si aici uneori simptomele pot fi cvasiabsente. Debutul este de obicei la femei tinere sau eventual dupa 40 de ani, cu astenie, fatigabilitate, febra, artralgii. Manifestarile imune pot fi variate si pot fi: tiroidita, amenoree, anemie hemolitica autoimuna, glomerulonefrita cronica, poliartrita reumatoida, purpura trombocitopenica etc.

Tabloul biologic cuprinde semne de afectare hepatica si semne imune. Biologia hepatica alterata se traduce prin cresterea transaminazelor (GOT,GPT), de obicei la valori 3-50 x valorile normale . Restul probelor hepatice: IQ, bilirubina, albumina serica sunt variabil alterate. Mai întotdeauna vom gasi o hipergamaglobulinemie marcata, ca expresie a manifestarilor imune (de obicei peste 30-35%).

Modificarile imune specifice HA sunt prezenta unor autoanticorpi.

Cel mai frecvent vom determina :

- ANA (anticorpi anti nucleari)
- SMA (smooth muscle antibody)
- anti LKM 1(liver kidney microsomal)
- anti LSP (liver specific protein).

Examenul histologic , obtinut prin biopsie hepatica releva leziuni severe de piece-meal si bridging necrosis.

Diagnosticul pozitiv se face pe baza semnelor clinice de hepatita cronica, cu manifestari sistemice de tip imun (alte boli autoimune), pe un tablou biologic cu citoliza evident crescuta, cu hipergamaglobulinemie, fara marcheri virusali hepatici prezenti, dar cu prezenta autoanticorpilor (ANA,

SMA, anti LKM 1). Hepatita autoimuna este subîmpartita în mai multe tipuri, în functie de autoanticorpii care apar:

-HA tip 1: caracterizata prin prezenta ANA si SMA; ea reprezinta marea majoritate a HA (aprox.70%). Apare de obicei la femei în jurul v rstei de 40 de ani. Se asociaza adesea cu alte boli autoimune. Evolueaza deseori spre ciroza (aprox.50% din cazuri, daca nu este tratata).

-**HA tip 2**: caracterizata prin prezenta de anti-LKM 1 în ser. Apare la ambele sexe, de multe ori în copilarie. Hipergamaglobulinemia este deosebit de mare. Acest tip se asociaza adesea cu infectia cu virus C, iar evolutia spre ciroza poate aparea în p na la 80% din cazuri.

-**HA tip 3**: este foarte rara. Se caracterizeaza prin prezenta de anti LSP.

Dupa cum vedem, încadrarea diagnostica (atât în categoria de HA, cât si a tipului) necesita o evaluare biologica fidela, complexa, dar si costisitoare. Totodata, neefectuarea tuturor acestor marcheri imuni poate duce la scaparea diagnosticului si la o evolutie în timp spre ciroza.

Diagnosticul diferential al HA trebuie facut cu:

-*hepatitele cronice virale* (unde marcherii virali sunt pozitivi);

atentie la coexistenta infectiei hepatice cu virus C cu HA.

-*hepatitele cronice medicamentoase* - unde anamneza poate sa nu fie totdeauna relevanta; cel mai frecvent incriminate pot fi izoniazida -la pacientii cu TBC, alfa-metil dopa, oxifenisatina -în unele purgative (dar la ora actuala scoasa din uz).

-*boala Wilson* -deficitul de ceruloplasmina, descoperit adesea doar în faza de ciroza, unde apare în plus inelul cornean Kaiser-Fleischer si prezenta semnelor neurologice. Determinarea ceruloplasminei serice, a cupremiei si cupruriei va pune diagnosticul.

-*deficitul de alfa-1 antitripsina* poate duce la o hepatopatie cronica. Diagnosticul se face prin dozarea alf a-1 antitripsinei, care va fi scazuta sau absenta.

-*hepatopatia cronica alcoolica* - este relativ frecventa, are un spectru histologic larg, ce merge de la hepatita acuta alcoolica, la steatoza, steatofibroza si ciroza hepatica. Anamneza asupra consumului de alcool, valori crescute ale gama - glutamiltranspeptidazei pot fi utile diagnosticului. Nu însa întotdeauna consumul alcoolic este recunoscut de pacient, ceea ce poate face diagnosticul etiologic dificil.

-*ciroza biliara primitiva (CBP)* se caracterizeaza clinic prin prurit cronic, intens; biologic, exista o colestaza marcata cu cresterea exprimata a gamaglutamiltranspeptidazei, fosfatazei alcaline si bilirubinei, c t si aparitia anticorpilor antimitocondriali (AMA). În stadiile initiale ale bolii, diagnosticul poate fi dificil. Tot în prezenta unui colestaze cronice, trebuie sa deosebim ciroza biliara primitiva de *colangita sclerozanta,* unde mai apare febra, absenta AMA, dar existenta la ERCP a unei saracii exprimate a arborelui biliar intrahepatic (sau un aspect moniliform al arborelui biliar, cu stenoze si dilatari biliare).

Tratamentul HA se bazeaza pe **medicatie imunosupresoare** .

4. Tratament

Tratamentul HAI are 3 componente:

1. terapie specifica, care consta in terapie antiinflamatorie/imunosupresiva;
2. preventia si tratarea efectelor secundare cortizonice;
3. preventia si tratamentul complicatiilor cirozei autoimune.

4.1. Indicat ii de tratament:

Absolute: AST seric > 10 X N sau AST > 5 X N si gama-globuline > 2X N;

Necroza în punti sau necroza multiacinara la examen histologic.

Relative:AST si/sau gama-globuline sub criteriile absolute

HAI simptomatica trebuie intotdeauna tratata.

Principala medicatie este **corticoterapia** (care se poate asocia cu azatioprina - Imuran). Initial se administreaza Prednison 30-60 mg/zi plus Azathioprina 2-3 mg/kg corp, pâna la obtinerea remisiunii. Ulterior se scoate doza de prednison, mentinându-se aceeasi doza de azatioprina,pe timp lung (ani de zile sau chiar toată viața). Monoterap prednison se prefera in cazul citopeniilor, deficienta de tiopurinmetil- transferaza, sarcina, malignitati, durata scurta (<6luni) a tratamentului.

Terapia combinata se prefera în conditii de postmenopauza, osteoporoza, diabet zaharat, obezitate, acnee, labilitate emotionala, hipertensiune.

Se recomanda ca terapia de mentinere sa continue cel putin 6 luni dupa imbunatatirea tabloului histologic.

Aparitia recaderilor dupa oprirea tratamentului face necesara reluarea terapiei. O buna parte din pacientii cu HA trebuie tratati toata viata, deoarece doar o proportie destul de mica ram n în remisie fara terapie.

Pentru pacientii cu raspuns insuficient, se poate indica utilizarea ciclosporinei, acidului ursodeoxicolic, budesonidului, 6- mercaptopurani, methotrexat, ciclofosfamida sau mycophenolat mofetil...

Efecte secundare ale prednisonului - osteoporoza, necroza aseptica osoasa, diabet zaharat tip 2, cataracta, hipertensiune arteriala, infectii, psihoza, facies cushingoid, acnee, obezitate.

Efecte secundare ale azatioprinei - hepatita colestatica, boala veno-ocluziva, pancreatita acuta, sindrom emetizant sever, rash, supresie medulara.

STEATOHEPATITA NON-ALCOOLICA

Steatohepatita non-alcoolica (**N**on**A**lcoholic **S**teato**H**epatitis = **NASH**) este o entitate caracterizata prin prezenta unei ***asociatii de steatoza cu inflamatie si fibroza*** , ce apare la persoane care nu consuma alcool. Leziunile histologice sunt foarte asemanatoare cu cele din hepatita alcoolica (**A**lcoholic **S**teato **H**epatitis = **ASH**).

Factorii etiologici ai NASH

Factorii etiologici incriminati în NASH sunt:

-obezitatea;
-diabetul zaharat;
-hipertrigliceridemia;
-by-passul jejuno-ileal pentru obezitate morbida;
-nutritia parenterala totala prelungita;
-unele medicamente (amiodarona, diltiazemul, tamoxifenul);
-expunerea ocupationala la solventi.

In practica zilnica factorii frecvent asociati NASH sunt obezitatea, diabetul zaharat si hipertriglicedemia.

Obezitatea este una din principalele tare ale lumii moderne, în unele tari ca SUA pâna la 25% din populatie fiind obeza. Un IMC (indice de masa corporala) >30 kg/m2 predispune la aparitia NASH. Cu cât obezitatea este mai importanta cu atât mai frecvent apare NASH. În acelasi timp, nu toti pacientii cu NASH sunt obezi, unii din ei fiind normoponderali si au alte cauze generatoare de steatohepatita (cum ar fi dislipidemia, diabetul zaharat etc).In Banat, aprox. 25% din adulți sunt supraponderali.

Diabetul zaharat noninsulinodependent este asociat adesea cu obezitatea si cu hipertrigliceridemia, toate cauze generatoare de NASH.

Patogenia steatohepatitei nonalcoolice.

Prima etapa incriminata este aceea a unui aport crescut de acizi grasi la hepatocite (din cauzele descrise la etiologie) asociat cu o crestere a rezistentei la insulina (chiar si la nediabetici). Ca o consecinta a acestui aport crescut de grasimi, în hepatocite apare steatoza hepatica (ficatul gras) si cresterea betaoxidarii mitocondriale, cu aparitia de radicali liberi. Acesti radicali liberi realizeaza la nivel hepatocitar lezarea membranei celulare si moarte celulara, alaturi de aparitia leziunilor inflamatorii si respectiv a procesului de fibroza (steatohepatita).

Aspectul histologic

Leziunile histologice în NASH sunt foarte asemanatoare cu cele din ASH (steatohepatita alcoolica sau ficatul alcoolic) si sunt reprezentate de *steatoza macroveziculara* , alaturi de fenomene inflamatorii (*steatohepatita*) cu prezenta corpilor Mallory, inflamatie predominent lobulara si fibroza perisinusoidala. În formele avansate de boala apare *fibroza în punti* (“bridging necrosis”) si în final ciroza hepatica.

Tabloul clinic

Cel mai adesea pacientii cu NASH sunt asimptomatici, iar boala se descopera înt mplator cu ocazia unui examen medical. În unele cazuri pacientii cu NASH pot prezenta astenie, dureri (jena) în hipocondrul drept, iar în caz de boala avansata cu aparitia cirozei hepatice, semnele tipice ale cirozei cum ar fi icterul sau ascita.
De retinut însa ca cel mai adesea pacientii cu NASH sunt complet asimptomatici, iar boala se descopera înt mplator.
Examenul clinic releva adesea un pacient obez, uneori cu un diabet zaharat cunoscut sau cu dislipidemie si la care se palpeaza un ficat marit de volum, cu o consistenta mai crescuta. Splina apare mai rar marita, în general în caz de boala avansata.

Examenele paraclinice
Examenele de laborator care pot fi modificate sunt, în afara unei glicemii relevante pentru un diabet zaharat sau a unei hipertrigliceridemii, *cresterea transaminazelor* . Cresterea transaminazelor, ca o expresie a unei suferinte hepatocitare, apare usor p na la moderat crescuta (1,5 p na la 3 ori valorile normale). În general, GPT (ALT) este mai mult crescut dec t GOT (AST). Uneori poate apare o crestere usoara a f osfatazei alcaline. Absenta cresterii gama-glutamiltranspeptidazei deosebeste NASH de ASH (steatohepatita alcoolica).
Ecografia hepatica este metoda imagistica cea mai simpla care poate diagnostica încarcarea grasa a ficatului cu o fidelitate destul de buna (aproximativ 70-80%). Aspectul ecografic tipic al ficatului steatozic este hiperecogen (“bright liver”) cu atenuare posterioara. În cazul unei NASH avansate cu aparitia cirozei hepatice, ultrasonografia poate demonstra prezenta unor semne tipice acestei boli cum ar fi: ascita, heterogenitatea hepatica, splenomegalia, semne de hipertensiune portala, hipertrofia de lob caudat.
Computer-tomografia poate estima semicantitativ continutul de grasime al ficatului, dar este o metoda relativ scumpa pentru aceasta estimare, astfel ca ecografia ram ne metoda cea mai folosita în practica clinica.
Biopsia hepatica este metoda ideala (“gold standard”) care permite stadializarea exacta a unui pacient cu NASH. Totusi utilizarea de rutina a biopsiei hepatice la pacientii cu NASH este de discutat, din cauza frecventei mari a acestei boli, a prognosticului relativ bun al acestor pacienti si faptului ca rezultatul biopsiei nu modifica terapia. Poate fi utila pentru stadializarea exacta a bolii si stabilirea prognosticului (absenta sau prezenta fibrozei si mai ales a cirozei).
Exista unele date privind folosirea ***Fibroscanului*** (elastografie impulsionala) în evaluarea fibrozei din NASH.

Tratamentul steatohepatiei nonalcoolice.
Tratamentul va avea o componenta dietetica si una medicamentoasa.

Cu privire la ***dieta***, la pacientii cu obezitate va fi obligatorie slabirea în greutate, ca o prima etapa a terapiei. Slabirea în greutate trebuie sa se faca progresiv, iar activitatea fizica este indispensabila (ambele amelioreaza rezistenta la insulina). Adesea ajungerea la o greutate ideala la obezi va rezolva suferinta ficatului. La pacientii diabetici este foarte important un control strict al glicemiei pe termen lung. În caz de hipertrigliceridemie (cu sau fara hipercolesterolemie) dieta saraca în grasimi este obligatorie.

Tratamentul medicamentos cuprinde mai multe medicamente care pot fi utilizate:

- metforminul (Meguan) care scade rezistenta la insulina (se administreaza chiar la nediabetici);
- vitamina E (ca antioxidant);
- acidul ursodeoxicolic (Ursofalk) se administreaza în doza de 10-15 mg/kg/corp/zi;
- glitazonele.

Nici unul din medicamentele descrise mai sus nu si-a dovedit clar eficienta în NASH. Simplul tratament medicamentos în NASH, fara rezolvarea factorului cauzal (obezitate, dislipidemie) nu va duce la ameliorarea functiei hepatice, deci dieta este indispensabila.

Prognosticul NASH este bun în caz de steatoza hepatica sau de leziuni usoare de steatohepatita, iar în caz de fibroza hepatica sau mai ales ciroza hepatica acesta este mai rezervat. Slabirea ponderala progresiva (p na la greutatea ideala), împreuna cu activitatea fizica, controlul diabetului si al hipertrigliceridemiei sunt solutiile necesare pentru ameliorarea acestei suferinte hepatice.

Evolutia steatohepatitei nonalcoolice depinde în primul r nd de factorii generatori, de importanta lor (severitatea obezitatii), c t si de rezolvarea cauzelor generatoare (slabirea în greutate, controlul diabetului sau al hipertrigliceridemiei). Aparitia leziunilor de fibroza fac mai greu reversibila histologia hepatica.

FICATUL ALCOOLIC

Def initie

Ficatul alcoolic sau boala hepatica alcoolica este reprezentata de totalitatea leziunilor morfopatologice nespecifice asociate cu manifestarile clinico-paraclinice, dintre care, unele caracteristice, induse de consumul abuziv de alcool.

Prevalenta ficatului alcoolic variaza foarte mult în functie de tara, fiind influentata de traditiile specifice, de viata religioasa si mai ales de raportul pret bauturi alcoolice – venitul populatiei (cu c t sunt mai ieftine bauturile cu at t sunt mai afectate niveluri sociale mai scazute). Tendinta actuala este de crestere a prevalentei bolii, mai putin în Franta si USA, unde propaganda guvernamentala anti-consum de alcool a dat roade.

Etiologie. Consumul excesiv de alcool are efecte variate asupra organismului. Din cauze necunoscute înca 1/3 dintre consumatorii cronici de alcool nu au consecinte hepatice. Ceilalti dezvolta ficat gras, hepatita alcoolica sau ciroza, precum si pancreatita cronica, cardiomiopatie dilatativa sau afectiuni neuro-psihiatrice. Exista o serie de **factori de risc** pentru afectarea hepatica la alcoolici:

1. ***Durata si consumul de alcool,*** se considera toxica doza de alcool de 60-80 ml alcool absolut/zi pentru barbat si 40-50 ml/zi pentru femeie. Importanta este si durata consumului, pentru a exista un risc, durata trebuie sa fie mai mare de 5 ani. Consumul continuu este mai periculos dec t consumul intermitent. Deasemeni, injuria hepatica nu depinde de tipul bauturii, ci de continutul sau în alcool.
2. ***Sexul,*** femeile sunt mult mai susceptibile dec t barbatii, deoarece la aceeasi cantitate de alcool ingerate se ating concentratii sanguine mai mari la femei, metabolizarea gastrica este mai redusa la femei si citocromul P450 este mai putin eficient la femei.
3. ***Factori genetici,*** desi nu s-a evidentiat un marker genetic unic care sa aiba o asociere clara cu susceptibilitatea la alcoolism, se pare ca se mostenesc modelele comportamentale legate de consumul de alcool.
4. ***Coinfectie cu virusuri hepatice (B sau C)*** . Coexistenta infectiei cu virusuri B sau C accentueaza severitatea bolii hepatice alcoolice.
5. ***Factorul nutritional*** . Malnutritia protein calorica precede alcoolismul la pacienti cu nivel socio-economic scazut precipit nd aparitia ficatului alcoolic. S -a demonstrat ca o alimentatie echilibrata poate proteja individul care consuma alcool, cel putin pentru o perioada de timp.

Patogenia bolii hepatice alcoolice. Metabolizarea alcoolului în ficat se face pe trei cai, rezultatul fiind acelasi, acetaldehida – metabolit cu hepatotoxicitate mare. Cele trei cai sunt:

1. Calea alcool-dehidrogenazei (ADH), calea majora de metabolizare a alcoolului.
2. Calea sistemului oxidant microsomal – citocromul P450, intervine în oxidarea alcoolului c nd concentratia acestuia creste peste 50mg/dl.
3. Calea catalazei, are un rol secundar.

Acetaldehida este ulterior oxidata p na la acetat, dar la alcoolici se reduce treptat capacitatea mitocondriilor de a oxida acetaldehida cu acumularea ei care duce la promovarea peroxidarii lipidice si la formarea unor complexe proteice. Pe l nga efectele toxice ale acetaldehidei nu trebuie uitat nici rolul cirogen al alcoolului. S-a demonstrat ca celulele Ito (adipocite) implicate în fibrogeneza sunt activate dupa un consum cronic de alcool.

Aspecte morfopatologice în ficatul alcoolic. Exista trei forme de leziuni histologice hepatice la consumatorii de alcool care sunt si stadii histologice majore:

1. ***Ficatul gras alcoolic*** este o forma benigna reversibila produsa de acumularea unor picaturi mari de lipide în hepatocite.
2. ***Hepatita alcoolica*** cuprinde degenerare vacuolizanta si necroza hepatocitara, infiltrate neutrofilice acute uneori fibroza pericelulara, linie sinusoidala si linie venulara, precum si corpii Mallory caracteristici (hialin-alcoolic). Hepatita alcoolica poate fi reversibila, dar e o leziune mult mai grava fiind cel mai important precursor al cirozei.
3. ***Ciroza alcoolica*** cuprinde fibroza în tot tesutul hepatic, de la spatiul port p na la venele centrolobulare si noduli de regenerare.

În continuare vom detalia cele trei forme clinico-histologice ale bolii hepatice alcoolice, mai putin ciroza, care va fi discutata într-un capitol aparte.

1. **Ficatul gras alcoolic (steatoza hepatica alcoolica) ASH**

Lipidele care se acumuleaza în ficatul gras alcoolic pot proveni din mai multe surse: dieta, tesut adipos, sinteza hepatica de novo din glucide. Sursa care predomina depinde de consumul cronic sau acut de alcool, continutul lipidic al dietei. La alcoolici majoritatea lipidelor din ficat sunt derivate din dieta si din oxidarea alterata a acizilor grasi. Acumularea lipidelor pe parcursul consumului cronic de alcool nu se continua la nesf rsit, modificarile starii redox la nivelul întregului ficat se atenueaza pe parcursul consumului cronic de alcool.

Morfopatologic steatoza reprezinta prezenta de lipide în mai mult de 5% din hepatocite. Macroscopic ficatul este marit, ferm de culoare galbuie. Microscopic se vede o crestere a depunerii lipidice, ulterior put nd aparea si colestaza intrahepatica.

Clinic se observa o hepatomegalie asimptomatica si uneori stigmate de boala cronica hepatica precum: contractura Dupuytren, atrofia testiculara, eritem palmar, stelute vasculare si ginecomastie. Ulterior poate

aparea astenia fizica, casexie, febra, anorexie, greata, varsaturi, icter, hepatomegalie dureroasa, splenomegalie si ascita. La majoritatea dintre acestea fiind asociata si hepatita alcoolica. O alta complicatie a ficatului gras alcoolic este **sindromul Zieve**, care consta în hiperlipemie, anemie hemolitica, icter si dureri abdominale.
Paraclinic se poate observa o crestere a transaminazelor cu un raport AST/ALT mai mare sau egal cu 2 în mai mult de 80% din cazuri, cresterea gama-GTP. Diagnosticul pozitiv este unul histologic, evidentierea imagistica a steatozei fac ndu-se ecografic.
O forma particulara este steatoza focala, care pune probleme de diagnostic diferential cu o formatiune tumorala.
Evolutia si prognosticul sunt benigne daca se opreste consumul de alcool.
Complicatiile care pot aparea la pacientii cu steatoza etanolica poate fi moartea subita prin embolie grasoasa, sevraj alcoolic sau hipoglicemie.
Tratamentul presupune în primul r nd oprirea consumului de etanol, corectarea eventualei malnutritii si asa numitele medicamente hepatoprotectoare (silimarina si complexe vitaminice B în principal) a car or eficienta este discutabila.

2. Hepatita alcoolica

Spre deosebire de steatoza alcoolica, în hepatita alcoolica (HA) apare necroza, inflamatia si fibroza. Aspectul cel mai important este predispozitia injuriei catre zona perivenulara. Se produce balonizarea hepatocitelor, impunerea unui stres oxidant asupra ficatului prin cresterea ratei de generare a radicalilor liberi de oxigen si o consecutiva peroxidare lipidica. Radicalii liberi sunt toxici prin reactiile asupra lipidelor. Un alt efect al consumului cronic de alcool este inductia enzimatica microsomala care poate amplifica toxicitatea hepatica a altor agenti precum medicamentelor dar si a tetraclorurii de carbon, anestezicelor, cocainei si a nitrozaminelor.
Morfopatologic leziunile sunt mult mai severe dec t în steatoza, HA fiind un precursor al cirozei, dar nu toate cirozele alcoolice trec prin stadiul de HA. Cele mai importante leziuni in HA sunt degenerarea balonizanta (vacuolizanta), infiltratul inflamator neutrofilic si corpii Mallory (hialin-alcoolic), material eozinofili Pas-negativ format din material amorf, av nd ca substrat filamentele intermediare alterate.
Crieteriile de diagnostic histologic pentru HA sunt: necr oza hepatocelulara, hialinul alcoolic si infiltratul inflamator neutrofilic.
Clinic pacientii pot fi asimptomatici, pot avea manifestari uzuale (anorexie, greata, astenie fizica, fatigabilitate, dureri abdominale, icter, scadere ponderala, febra) sau manifestari cu ocazia complicatilor (encefalopatie, HDS, ascita) si care progreseaza rapid catre deces.
Examenul clinic evidentiaza hepatomegalie, sensibilitate hepatica, semne de hipertensiune portala (splenomegalie, vene ombilicale vizibila, ascita), semne de alcoolism (eritem palmar, echimoze, steluze vasculare,

ginecomastie)
Paraclinic poate aparea anemie (datorita efectului medulo-toxic al alcoolului, deficientie de acid folic si de fier, alterarea metabolismului vitaminei B6), leucocitoza sau leucopenie cu trombocitopenie. Întotdeauna cresc transaminazele, gama-GTP si fosfataza alcalina, uneori poate creste bilirubina si timpul de protrombina si scadea albumina. De obicei transaminazele nu cresc peste valoarea de 300U/L iar raportul AST/ALT este aproximativ 2:1
Principalul diagnostic diferential se face cu NASH (steatoza hepatica nonalcoolica) care apare în diabet zaharat, obezitate, rezectii masive de intestin subtire, hiperlipidemii sau dupa consumul unor medicamente.
Evolutia HA se poate complica cu c teva consecite ale insuficientei hepatice precum: hipertensiunea portala care poate fi reversibila dupa întreruperea consumului de alcool sau ireversibila în momentul aparitiei fibrozei cu evolutie spre ciroza.
Ascita este alta complicatie fiind masiva si dificil de controlat, în tratament fiind in mod obligatoriu paracenteza.
Encefalopatia hepatica este o alta complicatie la fomele severe de HA.
Mortalitatea precoce la hepatita alcoolica variaza între 20-80% cu o medie de 50%, HA acuta fiind astfel o entitate grava. Cel mai prost prognostic îl au pacientii cu icter sever, encefalopatie, insuficienta renala sau s ngerari gastrointestinale.
Un scor prognostic util este formula lui Maddrey, o ecuatie simpla utilizata la HA severe. Ea utilizeaza bilirubina (mg%) si timpul de protrombina (sec):
[4,6 x (timp de protrombina – martor)] + bilirubina serica
Un scor de peste 30 indica o HA severa cu prognostic prost.
Tratamentul consta în întreruperea consumului de alcool, în mod obligatoriu. Se corecteaza deficientele nutritionale, o eficienta crescuta av nd tratamentul parenteral cu aminoacizi.
Gradul malnutritiei se coreleaza direct cu mortalitatea pe termen scurt (1 luna) si lung (1 an). Pacientii fara malnutritie au o rata de mortalitate de 15% versus cei cu malnutritie severa – de 75%. Suplimentele de nutritie enterala (Fresubin Hepa) cu aminoacizi cu catena ramificata sunt indicate pacientilor care nu-si pot asigura aportul caloric necesar prin dieta.
Corticosteroizii au fost mult timp utilizati în tratamentul HA acute , datorita rolului imunosupresor, antiinflamator si antifibrotic. Se poate administra în faza acuta Hemisuccinat de hidrocortizon 250-500 mg/zi, iar apoi Prednison sau Prednisolon 30-60mg/zi timp de 4-6 saptamâni, cu scadere progresiva.
In ciuda medicatiei, mortalitatea hepatitei alcoolice acute ramâne ridicata.

CIROZA HEPATICA

Def initie

Ciroza hepatica reprezinta stadiul final al hepatopatiilor cronice, caracterizat prin fibroza extensiva si prin remanierea arhitectonicii hepatice, asociate cu necroze hepatocitare si cu aparitia nodulilor de regenerare. Numele de ciroza a fost dat de Laennec, dupa cuv ntul grecesc "kirrhos" (culoarea galben-maro roscat pe care o are ficatul cirotic).
Procesul evolutiv cirotic este unul îndelungat, dur nd ani s au zeci de ani (în general, de la 5 la 30 de ani), si în procesul evolutiv se produce trecerea de la hepatita acuta spre cea cronica si cir oza. Existenta leziunilor necrotice si inflamatorii, este urmata de aparitia progresiva a fibrozei, sub forma unor benzi colagene, care disrup arhitectonica normala a ficatului, cu tendinta de formare a nodulilor de regenerare (care sunt însa lipsiti de vena centrolobulara).
Cele doua procese fundamentale, fibroza si regenerarea sub forma de noduli, sunt obligatorii.
Activitatea histologica a cirozei se apreciaza pe prezenta sau absenta infiltratului inflamator limfoplasmocitar în tesutul conjunctiv fibros.

Etiologie

Etiologia cirozei hepatice (CH) este multipla. Cele mai importante cauze de ciroza hepatica sunt (mentionam cele mai frecvente denumiri particulare ale CH):
1. cauze virale: B, C si D (CH postnecrotica)
2. cauza alcoolica (ciroza Laennec)
3. cauza colestatica:
    a) ciroza biliara primitiva (ciroza prin colestaza intrahepatica)
    b) ciroza biliara secundara (dupa obstructii biliare prelungite, prin colestaza extrahepatica)
4. cauza metabolica:
    a) boala Wilson (deficitul de ceruloplasmina, depunere de cupru)
    b) hemocromatoza (depunere de fier)
    c) ciroza data de deficitul de alfa-1 antitripsina
    d) glicogenoza (depunere de glicogen)
5. cauza vasculara:
    a) ciroza cardiaca (în insuficiente cardiace severe si prelungite)
    b) ciroza din sindromul Budd-Chiari (tromboza venelor suprahepatice, boala venoocluziva)
6. cauza medicamentoasa - ciroze medicamentoase (oxifenisatina, metotrexat, amiodarona, tetraclorura de carbon, izoniazida etc.)
7. ciroza autoimuna (secundara hepatitei autoimune)
8. cauza nutritionala – ciroza nutritionala (denutritie, by-pass)
9. ciroza criptogenetica (de cauza nederminata).

Clasificarea macroscopica *a cirozei* se face dupa:

a) Dimensiunea ficatului:
- hipertrofica
- atrofica
b) Morfologia hepatica:
- Micronodulara (de obicei alcoolica). Se remarca numerosi noduli de regenerare de mici dimensiuni, 2 – 3mm, extinsi la toti lobulii.
- Macronodulara (de obicei postvirusala, dar si toxica, autoimuna). Nodulii de regenerare inegali între ei, cu dimensiuni mai mari de 3mm.
- Micro-macronodulara (înt lnita în ciroza biliara).

Patogeneza

1. Toate cirozele hepatice au ca punct de plecare comun si obligatoriu ***moartea celulara*** . Aceasta difera în functie de etiologie. Cel mai adesea este vorba de necroza celulara, o adevarata moarte violenta, în urma agresiunilor directe al agentilor patogeni. Alteori necroza succeda unui proces inflamator si este urmarea unor mecanisme imune. Moartea celulara poate rezulta si prin exacerbarea apoptozei (moartea programata natural a hepatocitelor), cum se înt lneste în agresiunea alcoolica.
Pentru ca sa instituie ciroza, este necesar ca necroza sa se produca în timp si sa nu fie masiva, altfel apare insuficienta hepatica fulminanta.
Necroza celulara poate fi focala sau poate urma anumite traiecte asemanatoare procesului inflamator (porto-portala, porto-centrala sau centro-centrala).
În urma distructiei celulare, se produce colapsul parenchimului, o adevarata prabusire a lobulilor. Hepatocitele sunt încadrate într-un tesut de sustinere colagen, si în urma colapsului, aceste rame colagene se suprapun si conflueaza, realiz nd matricea fibroasa a viitoarei ciroze.
2. Al doilea element este, deci, realizarea ***fibrozei*** . Pe traiectul condensarilor matriceale, în urma colapsului lobular, se dezvolta fibroza, care urmeaza traiectul necrozei.
Patogeneza difera în functie de agentul etiologic al CH.
Astfel, în *cirozele alcoolice* exista o relatie direct proportionala între consumul de alcool si afectarea hepatica. Studii anatomo-clinice au aratat ca frecventa cirozei hepatice este de 7 ori mai ridicata la marii bautori în raport cu nebautorii.
Pentru aparitia cirozei trebuie o anumita doza si o perioada de timp.
La barbati, se considera necesara consumarea a 160 g alcool/zi timp de 15 ani, pe c nd la femei cantitatea este mai mica (60g alcool) si durata mai scurta (10 ani). Diferentele de sex se datoresc, cel putin în parte, capacitatii reduse de metabolizare a alcoolului la nivelul stomacului, datorita echipamentului enzimatic deficitar. Alcooldehidrogenaza, care asigura oxidarea alcoolului în mucoasa gastrica, este mai scazuta în stomacul femeii fata de barbat si alcoolul patrunde nemodificat în circulatia portala în cantitate mai mare. Dar si în cadrul aceluiasi sex, susceptibilitatea la alcool este diferita. Se considera pragul minim necesar pentru producerea leziunilor hepatice – 60g la barbati si 30g la femei.

Succesiunea leziunilor în hepatopatiile alcoolice este:
- încarcare grasa - necroza predominant centrolobulara - aparitia corpilor Mallory- fibroza - ciroza.
În *cirozele virusale* , moartea celulara este realizata prin necroza determinata direct de virus sau prin amorsarea mecanismelor imune celulare sau umorale.
Tesutul hepatic de sustinere este constituit din colagen,glicoproteine structurale, proteoglicani si elastina. Toate aceste patru componente sunt crescute în ciroza.
Fibroza este urmarea unui proces intens de fibrogeneza, ce se realizeaza în principal pe seama colagenului. În procesul de fibrogeneza sunt implicati fibroblasti din spatiul portal, celule Ito, care sunt precursorii miofibroblastilor, si miofibroblasti din spatiile Disse.
3. Regenerarea celulara este al treilea element constitutiv al procesului cirogen. Procesul de regenerare este determinat de moartea celulara, dar nu exista un echilibru între distrugere si regenerar e.
De regula, regenerarea este excedentara si formeaza noduli care realizeaza compresiuni asupra tesutului fibros din jur. Acestea determina o compresiune asupra sistemului vascular, continut în tesutul conjunctiv, si cresterea presiunii portale.
Prin procesul de distructie, regenerare si fibroza iau nastere sunturi intrahepatice între artera hepatica si vena centrala, deci între sistemul arterial si cel port, cu consecinte asupra functiei hepatice.

Tabloul clinic
Tabloul clinic al cirozei depinde de faza bolii în care se gaseste pacientul:
- În fazele incipiente, simptomele pot lipsi sau poate exista o astenie fizica si psihica.
- Mai t rziu, apar s ngerarile gingivale, nazale, subicterul sau icterul sclero-tegumentar.
- În fazele tardive, aspectul este relativ tipic al unui pacient icteric, cu abdomen marit de volum prin ascita, cu ginecomastie (la barbati). Atrofiile musculare ale centurilor, alaturi de abdomenul marit prin ascita reprezinta aspectul tipic al cirozei avansate.
Etiologia bolii poate avea si ea manifestari specifice:
- alcoolismul – manifestari dispeptice, parestezii, polinevrite, diaree
- manifestari autoimune (în hepatitele C si hepatitele autoimune) – artralgii, criopatii
- tezaurismozele dau manifestari cutanate specifice (din hemacromatoza).

Ciroza hepatica poate fi:
- ***compensata*** (atunci c nd lipsesc ascita si icterul)
- ***decompensata*** :
    - *vascular* (exista ascita si edeme)
    - *parenchimatos* (exista icter).

Simptomatologia clinica a cirozelor hepatice este determinata de cele doua mari consecinte ale restructurarii morfologice:
a) reducerea parenchimului hepatic
b) prezenta hipertensiunii portale.
a) Disfunctia parenchimatoasa , asa-zisa insuficienta functionala hepatica, se instaleaza în timp, prin persistenta agresiunii (alcoolism sau prezenta virusului). Aceste semne pot aparea mai repede în cirozele virusale sau chiar în adolescenta în boala Wilson.
Disfunctia parenchimala se traduce prin fenomene de ordin general: anorexie, astenie, fatigabilitate, scadere în greutate. Acest ultim simptom poate lipsi la alcoolicii la care consumul de etanol compenseaza deficitele nutritionale. Ulterior, apar hepatalgiile de efort, iar în perioadele de acutizare, febra si pruritul. Febra apare ca urmare a citolizei intense si este un semn de activitate. Epistaxisul si gingivoragiile reflecta tulburarea de coagulare, datorata deficitului de sinteza a factorilor de coagulare.
b) Hipertensiunea portala , are ca manifestari clinice minore disconfortul si balonarile postprandiale, sindromul gazos. Urmeaza aparitia ascitei.
Examenul clinic al unui pacient cirotic releva la *inspectie* prezenta:
- stelutelor vasculare pe toracele anterosuperior (semn deosebit de important deoarece aceste stelute sunt tipice pentru CH);
- icter sau subicter sclerotegumentar (cel mai bine se vizualizeaza la nivelul sclerelor). Icterul este prezent de timpuriu în ciroza biliara primitiva si în fazele finale sau de acutizare în cirozele virusale sau alcoolice. El este însotit de eliminarea unor urini colorate si de prurit, în cirozele biliare primitive (cu existenta urmelor de grataj);
- rubeoza palmara;
- prezenta circulatiei colaterale pe abdomen, fie periombilical, cu aspect de cap de meduza, sau pe flancuri;
- prezenta ascitei cu marirea de volum a abdomenului; dar pot apare si edemele gambiere;
- atrofia musculara îndeosebi pe membre, este caracteristica, în prezenta ascitei, realiz nd aspectul de “paianjan”;
- apar o serie de modificari endocrinologice: parotidele sunt hipertrofiate, testiculele sunt atrofice, iar pilozitatea are dispozitie de tip ginoid la barbat. La femei se constata tulburari de ciclu, p na la amenoree. Ginecomastia este adesea înt lnita, dar poate fi iatrogena (dupa tratamentul diuretic cu spironolactona).
Palparea ficatului va arata, în cazul unei ciroze hipertrofice un ficat mare, cu margine ascutita, consistenta crescuta. Uneori putem palpa doar lobul drept sau st ng. În cazul unei ciroze atrofice sau daca este ascita mare, este posibil ca ficatul sa nu poata fi palpat si se pierde astfel un element important de diagnostic.
Splenomegalia din ciroza este aproape o regula, de aceea palparea splinei poate fi un element de diagnostic pentru hepatopatie.
În fata unui abdomen marit de volum, percutia cu prezenta matitatii

de tip lichidian ne permite suspiciunea de revarsat peritoneal (este însa bine de a confirma aceasta suspiciune prin ultrasonografie, înaintea unei paracenteze, pentru siguranta).
Un examen clinic al unui pacient cu stelute vasculare, subicteric sau icteric, cu o hepatomegalie ferma si splenomegalie, sunt argumente diagnostice deosebit de puternice pentru o ciroza hepatica.
Sindromul Zieve apare la alcoolici, dar mai ales la cirozele alcoolice. Este o forma clinica aparte si complexa, caracterizata prin hiperlipemie si anemie hemolitica. Încarcarea grasa a ficatului este obligatorie, indiferent de tipul afectiunii hepatice. Clinic, apar febra, icterul, durerile abdominale si hepatomegalia.
În ciroza hepatica se observa afectarea si a altor organe si sisteme:
A. Digestive:
- Varicele esofagiene si varicele fundice (apar la jumatate din pacientii cu ciroza).
- Gastrita apare frecvent în ciroza, cel mai frecvent sub forma manifestarilor vasculare gastrice din hipertensiunea portala (gastropatia portal-hipertensiva): congestie, aspect marmorat, mozaicat sau de pepene verde (water-melon).
- Ulcerul gastric sau duodenal apare mai frecvent în ciroza hepatica, o explicatie ar fi aparitia unor tulburari de metabolizare a gastrinei, precum si reducerea rezistentei mucoasei. În fata unui episod de HDS la un pacient cirotic, trebuie avuta în vedere si posibilitatea existentei unui ulcer.
- Litiaza biliara apare mai frecvent în ciroza (20% la barbati si 30% la femei). În patogeneza ei se discuta scaderea secretiei de saruri biliar e. Este adesea asimptomatica.
B. Extradigestive . Sistemele cu afectari posibile sunt:
- Nervos: Encefalopatia hepatica apare prin afectarea cerebrala, ca urmare a afectarii profunde a functiei hepatice; neuropatia periferica apare la alcoolici.
- Alte manifestari neurologice: semnul Babinski, rigiditate musculara, exagerarea ROT.
- Osteo-articular : osteoporoza si osteodistrofia.
- Cardio-vascular: pot aparea colectii pericardice, modificari hemodinamice de tip hipotensiune, miocardopatia toxica (alcoolica).
- Hematologic: tulburari de coagulare - în ficat se sintetizeaza toti factorii de coagulare, cu exceptia factorului VIII, ceea ce explica existenta unor coagulopatii;
- Trombocitopenia apare frecvent în cadrul hipersplenismului. Ea se manifesta prin epistaxis, gingivoragii, petesii sau echimoze. Pot aparea si tulburari de functionalitate cu tulburari de agregare plachetara.
- Anemia poate fi microcitara hipocroma, ca urmare a s ngerarilor mici si repetate sau a s ngerarilor mari din ruptura de varice esofagiene; ea poate fi si hemolitica în cazul hipersplenismului.
- Pulmonar. Se descriu mai multe aspecte:

- Colectiile pleurale (hidrotoracele) apare la 10% dintre cirotici, majoritatea pe dreapta.
- Sindromul hepato-pulmonar. Apare prin cresterea nivelului plasmatic al vasodilatatorilor sau prin lipsa de distrugere sau inhibitie a vasoconstrictorilor circulanti. Clinic apare platipneea (ameliorarea dispneei in decubit) si ortodeoxia (scaderea SPO2 în ortostatism cu ameliorare în clinostatism)
- Hipertensiunea pulmonara primara
- Renal. Sindromul hepato-renal (discutat la complicatii).

Investigatii paraclinice

Investigatiile paraclinice necesare pentru diagnosticul de ciroza hepatica sunt:

A. Investigatii biologice

B. Ecografia abdominala

C. Endoscopia digestiva superioara

D. Evaluarea morfologica (laparoscopia sau biopsia hepatica uneori) si evaluarea prin FibroScan.

A. Tabloul biologic al cirozei hepatice este de obicei intens modificat. Astfel, apar modificari în cele 4 sindroame hepatice:

1. *sindromul inflamator* , cu cresterea moderata sau marcata a gamaglobulinelor (peste 28-30% în cirozele active) si a imunoglobulinelor de tip policlonal (dar mai ales IgG în ciroza biliara primitiva sau IgA în ciroza alcoolica);
2. *sindromul hepatocitolitic* , tradus prin cresterea transaminazelor (GOT, GPT), este mai redus în ciroza spre deosebire de hepatita cronica, din cauza existentei unei distructii celulare importante (rezerva celulara redusa). Exista destul de frecvent ciroze cu transaminaze normale sau cvasinormale.
3. *sindromul hepatopriv* este în general evident modificat în ciroza, din cauza insuficientei hepatocelulare apar nd scader ea IQ (cu prelungirea timpului de protrombina), cresterea urobilinogenului urinar, scaderea albuminemiei (prin sinteza hepatica scazuta) si scaderea colinesterazei (aceasta ultima investigatie poate adesea diferentia o hepatita cronica de o ciroza, deoarece în hepatita colinesteraza are valori normale).
4. *sindromul bilioexcretor* cu cresterea bilirubinei totale, eventual si a fosfatazei alcaline si gama-glutamil-transpeptidazei, atunci c nd avem o colestaza.

Mai putem avea în tabloul biologic o anemie, cu leucopenie si trombocitopenie, în caz de *hipersplenism* .

În afara tabloului hepatic modificat, în legatura cu evolutivitatea cirozei, se vor cauta parametrii biologici care vor permite încadrarea etiologica a cirozei hepatice. Astfel, se vor cauta urmatorii parametri:

- pentru etiologia virala: Ag HBs, anti HCV sau anti D (delta);
- pentru etiologia etilica anamneza este utila, cunosc ndu-se ca este toxic la barbat un consum zilnic de cel putin 60-70 ml alcool absolut, pentru

o perioada de peste 10 ani, iar la femeie un consum de peste 40 ml alcool absolut/zi. Se cunoaste dificultatea anamnezei pentru etilism, iar markerii biologici ai acestuia sunt insuficienti (gama-glutamiltranspeptidaza arata consumul de alcool în ultimele saptam ni);
- pentru boala Wilson, dozarea ceruloplasminei releva valori reduse sau absente, cupremia si cupruria sunt crescute;
- pentru hemocromatoza, alaturi de afectarea posibila pancreatica (diabet) sau cardiaca, va aparea sideremie crescuta, feritina serica crescuta (peste 200 ng/ml) si cresterea coeficientului de saturatie a transferinei (peste 50%);
- pentru ciroza biliara primitiva, se vor doza enzimele de colestaza (gamaglutamiltranspeptidaza, fosfataza alcalina, bilirubina), alaturi de aparitia anticorpilor antimitocondriali (AMA);
- în ciroza cardiaca si sindromul Budd-Chiari, elementul diagnostic este boala de baza;
- în ciroza prin deficitul de alfa-1 antitripsina, dozarea acesteia arata valori reduse sau absente;
- în ciroza ce apare dupa o hepatita autoimuna, vom gasi valori mari ale gamaglobulinelor, c t si autoanticorpi: ANA, SMA si anti LKM 1.

B. Diagnosticul ecografic al cirozei este relativ simplu în formele avansate. Prin ecografie se vor preciza ascita, c t si cantitatea aproximativa a acesteia, dimensiunile splinei, existenta heterogenitatii hepatice (ca expresie a remanierii cirogene), hipertrofia lobului caudat (aceasta hipertrofiere este relativ tipica pentru ciroza), îngrosarea si dedublarea peretelui vezicular (prin hipoalbuminemie, hipertensiune portala si staza limfatica), precum si semnele ecografice de hipertensiune portala (largirea axului splenoportal, circulatie colaterala).

C. Diagnosticul endoscopic consta în aprecierea hipertensiunii portale, prin evidentierea varicelor esofagiene sau prin gastropatia portal hipertensiva. Prezenta *varicelor esofagiene* este un semn major de hipertensiune portala si, în absenta altor cauze rare (tromboza portala, Schistosomiaza), este un semn de ciroza hepatica. De aceea, evaluarea unui caz cu suspiciunea de ciroza se va investiga prin esofagoscopie, pentru a demonstra prezenta varicelor esofagiene. Exista mai multe clasificari endoscopice ale varicelor esofagiene, dar cea mai facila pare cea a Societatii japoneze de endoscopie, în 3 grade:
- varice esofagiene gr adul I: varice mici care dispar la insuflatia cu endoscopul;
- varice esofagiene gradul II: varice care nu dispar la insuflatia cu endoscopul;
- varice esofagiene gradul III: varice mari, care obstrueaza partial lumenul esofagian.

Trebuie remarcat ca exista si *varice fundice* (diagnosticabile prin vizualizare în retrovizie), *, varice esogastrice* si, mai rar, varice duodenale. Varicele fundice izolate apar de obicei în contextul unei tromboze a venei splenice, nelegate de hipertensiunea portala.

Gastropatia portal hipertensiva se traduce prin modificari antr ale, determinate de hipertensiunea portala, si care pot avea aspect de "water melon", mozaicat sau de s ngerare difuza. Se descriu forme usoare si forme severe. Forma usoara apare sub trei aspecte endoscopice: aspect mozaicat (tip "piele de sarpe"), aspect hiperemic (tip vargat) si aspect de r ash scarlatiniform. Forma severa se prezinta sub doua înfatisari: spoturi hemoragice difuze si s ngerare gastrica difuza. Localizarea leziunilor poate fi în orice regiune a stomacului, dar cel mai adesea ele apar la nivelul fornixului. Histologic, apar modificari de tip congestiv (ectazii vasculare) în microcirculatia gastrica, cu absenta infiltratului inflamator sau cu minima infiltratie.

D. Diagnosticul morfologic al cirozei este necesar doar în anumite situatii, si anume în formele incipiente de ciroza, atunci când semnele clinice tipice lipsesc. Prezenta unor semne clinice tipice de ciroza, a ascitei cirogene sau a varicelor esofagiene la endoscopie pun diagnosticul de ciroza si nu mai fac necesar un examen morfologic. În alte cazuri, în care exista doar suspiciunea clinica sau biologica de ciroza hepatica se pot efectua doua explorari morfologice:

- *laparoscopia diagnostica* , aceasta, vizualiz nd suprafata hepatica, permite aprecierea nodulilor de regenerare cirogeni si astfel stabileste macroscopic diagnosticul de ciroza hepatica;
- *biopsia hepatica* pune în evidenta pe fragmentul histologic, procesul de remaniere hepatica fibroasa. Aspectul microscopic al ficatului cirotic este de distorsiune a arhitectonicii lobulare normale prin cicatrici fibroase. Necroza celulara poate fi prezenta mai ales în apropierea cicatricelor fibroase; procesul inflamator poate lipsi. Încarcarea gr asa a hepatocitelor este prezenta mai ales în cirozele alcoolice.

În general, în fata unei suspiciuni de ciroza compensata preferam laparoscopia diagnostica, deoarece apreciaza usor si repede suprafata hepatica (biopsia hepatica oarba poate "scapa" diagnosticul histologic de ciroza la aproximativ 10-20% din cazuri, din pricina dimensiunilor reduse ale fragmentului, care nu pot pune în evidenta nodulii de regenerare hepatica).

In ultima vreme a intrat în practica clinica utilizarea ***elastografiei impulsionale*** (**FibroScan**) pentru evaluarea fibrozei hepatice si a cirozei. Metoda foloseste transmiterea si receptionarea vibratiilor în tesutul hepatic, cu ajutorul unei sonde, iar rezultatele se exprima în kPa (kiloPascali). Metoda are o sensibilitate si o specificitate de aprox.90% în diagnosticul de ciroza hepatica. Evaluarea nu se poate face în prezenta ascitei perihepatice. Valorile FibroScanului în ciroza sunt cuprinse între 14 si 75 de kPa, iar odata cu cresterea valorilor, creste si riscul de aparitie a complicatiilor cirozei.Mai recent a aparut o nouă metodă elastografica **ARFI** (elastografie introdusă într-un ecograf Siemens).

Evolutia cirozei hepatice

Evolutia cirozei hepatice este, în general, îndelungata, exist nd, mai înt i, o faza ***compensata*** (fara ascita sau icter, situatie în care ciroza este descoperita adesea înt mplator, la o interventie chirurgicala sau la necropsie) si apoi faza de ***decompensare vasculara*** (ascita, edeme,

eventual revarsat pleural) si ***parenchimatoasa*** (icter). Într -un studiu pe 20 de ani, efectuat în Serviciul de necropsie al Spitalului Judetean, s-a constatat ca la aprox. 40% din cirozele descoperite necroptic, diagnosticul de ciroza hepatica nu fusese evocat (sau cunoscut) antemortem, ceea ce demonstreaza ca, de multe ori, ciroza compensata nu este usor de recunoscut de medicii din teritoriu.
În evolutia cirozei apar una sau mai multe complicatii posibile si care vor duce în final la deces.
Rezerva functionala hepatica la acesti pacienti poate fi apreciata pe baza unor parametri care, grupati, formeaza ***clasificarea Child-Pugh,*** ce utilizeaza urmatoarele elemente: albuminemia, ascita, bilirubina, indicele Quick si encefalopatia (parametri relativ simplu cuantificabili). Modul de încadrare în acest scor se face prin însumarea diversilor parametri dupa tabelul urmator:

Parametru	**1 punct**	**2 puncte**	**3 puncte**
Albumina serica (g%)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Ascita	absenta	moderata	mare
Encefalopatia	absenta	usoara (gr.I,II)	severa(gr.III,IV)
Bilirubina (mg%)	< 2	2 - 3	> 3
Indicele Quick	> 70%	40-70%	< 40%

Clasele Child-Pugh se încadreaza dupa cum urmeaza:
Child A 5-6 puncte;
Child B 7-9 puncte;
Child C 10-15 puncte.
Aceasta clasificare Child Pugh este un indice prognostic pentru supravietuire, av nd în vedere ca ciroza este cu atât mai avansata, cu cât clasa evolueaza de la A spre C si cu c t numarul de puncte este mai mare.
Critica adusa, eventual, acestei clasificari este ca nu tine seama de prezenta si gradul varicelor esofagiene, ceea ce influenteaza major prognosticul cirozei hepatice, prin complicatiile date de ruperea varicelor esofagiene.
În cirozele compensate, tabloul clinic poate fi total asimptomatic sau, alteori, sunt prezente semne clinice minore (astenie, scaderea apetitului, dispepsie gazoasa, eritem palmar). Probele biologice în toate aceste situatii sunt adesea nemodificate.
Decompensarea clinica a cirozelor se diferentiaza în **vasculara** (ascita, edem) si **parenchimatoasa** (icter), desi cele doua forme de decompensare sunt deseori concomitente. Atunci când probele biochimice sunt normale, avem de-a face cu ciroze hepatice inactive.
Pe parcursul evolutiei cirozei, pot aparea episoade de acutizare, printr-un consum intempestiv de alcool sau o noua infectie virusala, de fapt adevarate hepatite acute, care se suprapun cirozei deja existente. Clinic, apar febra, icter, astenie marcata, pierderea apetitului, diferite grade de encefalopatie hepatica. Biologic, pe fondul tabloului obisnuit, se constata cresteri importante ale transaminazelor si, uneori, ale probelor de colestaza.

Complicatiile cirozei hepatice

Complicatiile cirozei hepatice sunt numeroase si vor duce în final la deces. Principalele complicatii care pot aparea la un pacient cu ciroza sunt:

1. HDS (hemoragia digestiva superioara) ;
2. encefalopatia hepatica;
3. ascita (decompensarea vasculara);
4. peritonita bacteriana spontana (PBS);
5. hepatocarcinomul;
6. sindromul hepatorenal.

1. Hemoragia digestiva superioara

A) HDS este data cel mai frecvent la bolnavul cirotic prin *ruptura de varice esofagiene* . Ruptura este de obicei legata de prezenta unor varice mari (gradul II sau III) si de existenta la endoscopie a unor semne specifice (“cherr y red spots” - ca expresie a hipertensiunii portale severe). Aparitia rupturii variceale este determinata de o crestere br usca a hipertensiunii portale: legata de efort de ridicare sau defecatie, stranut, tuse, cresterea rapida a ascitei, ea poate aparea si dupa consum de alimente fierbinti.

Alti factori de predictie ai hemoragiei sunt: circulatia colaterala tegumentara, prezenta ascitei, alterarea profunda a coagularii si semnele rosii de pe peretele variceal (“cherr y red spots”).

Alteori HDS poate fi generata de *ruperea varicelor fundice* (de obicei, dupa ligatura varicelor esofagiene, hipertensiunea portala naste varice fundice) sau din gastropatia portal hipertensiva sau s ngerari gastrice difuze.

Evaluarea bolnavului cu ciroza hepatica pentru prezenta varicelor esofagiene se va face doar endoscopic (si nu radiologic), iar endoscopia de evaluare se va face o data/an (eventual la 2 ani). Absenta sau prezenta varicelor de gradul I la prima examinare va face ca reexaminarea sa continuie anual. Varicele de gradul II si III beneficiaza de tratament cu Propranolol pentru profilaxia primara a sângerarii si nu necesita supraveghere endoscopica.

HDS prin ruptura variceala este una din cauzele principale de pierdere a bolnavului cu ciroza, apreciindu-se ca la un an de la prima hemoragie se pierd aprox. 30 % din pacientii cu ciroza.

Terapia HDS prin ruptur a variceala esofagiana cuprinde mai multe etape:

- echilibrarea pacientului: se face prin tratarea socului hemoragic cu sânge sau plasma expander (reechilibrare hidroelectrolitica). Valoarea Hb se va mentine în jur de 8 g%. O supraîncarcare volemica prin transfuzii excesive creste riscul resângerarii.
- medicatie vasoconstrictoare arteriala pentru scaderea presiunii în varicele esofagiene (vasopresina sau terlipresina, somatostatina sau octreotidul-derivatul sintetic al somatostatinei se administreaza în perfuzie i.v, de obicei în bol, urmata de perfuzie 48-72 ore). Eficienta vasoactivelor s-a dovedit a fi similara în studii, însa doar cu Terlipresina

s-a demonstrat o scadere a mortalitatii bolnavilor cu HDS variceala.
- manevre endoscopice. Descoperirea endoscopica de varice rupte va impune **ligatura elastica a varicelor esofagiene (cu inele de cauciuc**)-terapia de elecție sau scleroterapia endoscopica (se va injecta cu acul de scleroterapie, prin canalul endoscopului, o solutie sclerozanta - etoxisclerol, hystoacryl etc.). În primul rând, se va trata grupul variceal care sângereaza, ulterior se trateaza alte grupe variceale (între 5 si 20 inele/sedinta). Repetarea sedintelor de ligatură se face peste din 2 în 2 luni, pâna la eradicarea completa a varicelor.
- daca nu se poate face hemostaza endoscopica si sângerarea este masiva, se poate apela la hemostaza prin ***compresiune cu sonda cu balonas Sengstaken-Blackmore***. Cu aceasta metoda se poate face hemostaza la 70 – 80% din cazuri, dar si res ngerarea dupa scoaterea balonasului este de 50%.
- tratamentul varicelor fundice rupte este mai dificil, deoarece se preteaza mai greu la scleroterapie sau ligatura elastica. El se face prin injectarea prin endoscopul aflat în retrovizie a unei substante sclerozante de tip histoacryl (sau etoxisclerol).
Profilaxia rupturii de varice esofagiene se face la bolnavii cu varice de gradul II si III care nu au sângerat niciodata (profilaxia primara), cât si la cei ce au avut deja un episod hemoragic, prin ruptura de varice (profilaxia secundara) . Aceasta se face cu:
- beta-blocante, care scad întoarcerea venoasa - Propranolol 40-120 mg/zi (o doza care sa scada frecventa cardiaca de repaus cu >25%).
- La pacientii la care beta-blocantele sunt contr aindicate (hipotensivi, bloc atrioventricular, astmatici), se face ligatura profilactica a varicelor.
La pacientii care au avut deja un episod de HDS prin ruptura de varice, se pot efectua mai multe sedinte de ligatura elastica de varice esofagiene sau scleroterapie endoscopica, pâna la eradicarea completa a varicelor esofagiene.
Exista o serie de situatii, când se poate apela la tehnici speciale (în caz de varice fundice, daca ligatura nu a eradicat varicele si exista hemoragii repetitive, în caz de ascita refractara), se poate apela la decomprimarea hipertensiunii portale prin:
- TIPS (trans jugular portosistemic shunt)
- anastomoze chirurgicale (shunt porto-cav sau spleno-renal).
B) De retinut ca pâna la o treime din HDS la cirotici pot fi generate de sângerarea dintr-un *ulcer gastroduodenal hemoragic* . De aceea, în fata oricarei HDS se impune o endoscopie de urgenta, care sa arate cauza s ngerarii si, în acelasi timp, sa realizeze solutia terapeutica endoscopica (ligatura elastica de varice esofagiene, scleroterapia variceala sau hemostaza endoscopica a ulcerului. În *ulcerul hemoragic* , se face hemostaza endoscopica prin una din
urmatoarele tehnici:
- injectarea în baza ulcerului de solutie de adrenalina 1/10000;
- hemostaza termica cu sonde bipolare;

- plasarea endoscopica a unui hemoclip pe sursa de s ngerare.
Apoi se va continua cu medicatie antisecretorie injectabila de tip blocanti ai pompei de protoni (omeprazol, pantoprazol).
Chirurgia se adreseaza doar cazurilor la care aceste mijloace nu au adus hemostaza, având în vedere riscul operator crescut la bolnavul cu ciroza (sângerare intraoperatorie crescuta, aparitia postoperatorie de insuficienta hepatocelulara).
C) În *gastropatia portal hipertensiva* tratamentul poate fi prin hemostaza cu argon-beamer (APC) sau prin scaderea hipertensiunii portale cu beta-blocante

2. Encefalopatia hepatica
Encefalopatia hepatica (EH) reprezinta un sindrom neuropsihic ce apare la bolnavul cu ciroza.
Clinic, apar tulburari de comportament (agitatie), lentoare, somnolenta cu dificultate în a raspunde la întrebari, tulburari intelectuale cu dificultatea de a efectua operatii aritmetice simple, iar în final se poate instala coma mai superficiala sau mai profunda.
Obiectiv, apar semne neurologice ca "flapping tremor" (asterixul), care este semnul neurologic major, caracterizat prin miscari ale membrelor superioare cu amplitudine mare, cu frecventa mica, asimetrice, spontane sau provocate.
Etiopatogenia EH este în general complexa, incrimin ndu-se mai multi factori declansatori:
- *hiperamoniemia* - generata în intestin de flora amonioformatoare, pornind de la un substrat proteic; amoniacul format în stomac de ureaza din uree, de catre Helicobacter Pylori; acest amoniac ajunge usor în circulatia sistemica prin sunturile porto-sistemice; bariera hematoencefalica este permeabila, iar amoniacul are o actiune neurotoxica.
- *cresterea falsilor neurotransmitatori* (tiramina, octopamina) si scaderea sintezei de neurotransmitatori adevarati (dopamina, norepinefrina).
- *cresterea concentratiei serice de aminoacizi aromatici* (triptofan, tirozina, fenilalanina).
- *scaderea concentratiei aminoacizilor cu lant ramificat* (leucina, izoleucina, valina).
Cauzele declansatoare ale EH pot fi multiple:
- regim alimentar hiperproteic
- HDS (prin proteinele din s nge, hipoxie care induce citoliza)
- administrarea de sedative sau hipnotice
- infectii diverse (mai ales peritonita bacteriana spontana)
- hepatitele acute supraadaugate alcoolice sau virusale

- dezechilibre hidroelectr olitice postdiuretice
- constipatia
- interventii chirurgicale.

Stadializarea EH se face în 4 stadii:
- stadiul I - bolnav apatic, confuz, pierderea capacitatii de concentrare, modificarea ritmului somn-veghe.
- stadiul II - bolnav somnolent, confuz, raspunde dificil la întrebari.
- stadiul III - somnolenta marcata, dezorientare temporo-spatiala, raspuns doar la stimuli puternici.
- stadiul IV - coma, lipsa de raspuns la stimuli.

Exista anumite teste psihometrice sau teste grafice care pot pune în evidenta fenomene latente de EH, deosebit de importante la persoane cu ciroza hepatica în activitate profesionala.

Tratamentul EH consta în:
- Evitarea cauzelor declansatoare descrise mai sus (regim hiperproteic, HDS, constipatie, dezechilibre electrolitice prin diuretice, infectii).
- Regimul alimentar va fi normoproteic la ciroticii fara EH, dar va fi hipoproteic la cei cu encefalopatie. La declansarea encefalopatiei, se pot scoate sau reduce pentru c teva zile proteinele (20-30 g/zi), dar, dupa disparitia encefalopatiei, pacientul va ram ne la aprox. 50-60 g proteine/zi. Proteinele din carne sunt mai nocive dec t cele din produsele lactate, cel mai bine tolerate fiind proteinele de origine vegetala (contin o cantitate mai mica de metionina si aminoacizi aromatici).
- Obtinerea unui tranzit intestinal regulat va asigura reabsorbtia intestinala a unei cantitati mici de amoniac. Pentru aceasta, se utilizeaza **lactuloza** (purgativ osmotic care acidifica mediul intestinal), în doza de 30-60 g/zi, sau lactitolul. Clismele pot fi utile pentru situatii de urgenta, realizând golirea continutului colonic.
- Inhibarea activitatii florei amonioformatoare se face prin administrarea de **rifaximin (Normix)** 3 x 1-2 tb/zi
- L-dopa si bromcriptina au fost utilizate cu scopul refacerii neurotransmitatorilor, cu efecte discutabile.
- Administrarea de antagonisti benzodiazepinici (Flumazenil), a adus în unele cazuri efecte spectaculoase, dar rezultatele sunt inconstante. Flumazenilul se administreaza fractionat, i.v, in doze repetate de 0.2 mg la 60 secunde p na la doza totala de 1 mg.

La pacientii cu encefalopatie episodica, o dieta hipoproteica, alaturi de un tranzit intestinal normal (eventual corectat cu lactuloza) sunt masuri suficiente.Cautarea si corectarea cauzei declansatoare a EH sunt indispensabile pentru succes.

3. Ascita (decompensarea vasculara)

Ascita reprezinta o situatie frecventa în evolutia cirozei hepatice.
Se datoreste hipoalbuminemiei, hipertensiunii portale si stazei limfatice.
Diagnosticul de ascita se suspecteaza clinic, dar se confirma ecografic.

Ecografia permite si aprecierea semicantitativa a volumului de ascita.
Paracenteza exploratorie permite evaluarea ascitei spre a se stabili daca este transudat (<3g% proteine) sau exudat (> 3g% proteine, de obicei în ascitele vechi). Tot cu aceasta ocazie se pot aprecia elementele din lichid (hematii, leucocite), iar lichidul se poate însam nta pentru a descoperi o eventuala peritonita bacteriana spontana (PBS). Trebuie retinut ca, din cauza indicelui de opsonizare mare, uneori chiar în ascite infectate, cultura este sterila; de aceea, deosebit de utila este numararea leucocitelor/ml. Astfel, un numar de peste 500 de leucocite/ml (sau de peste 250 de polimorfonucleare/ml) semnifica infectia lichidului, chiar în absenta unei culturi pozitive.
La un pacient fara ascita initial, i se recomanda c ntarirea periodica, iar la cresterea în greutate sau la cresterea de volum a abdomenului, se va indica o ecografie abdominala pentru a confirma ascita.
Terapia sindromului ascitic va cuprinde masuri:
A. Igieno-dietetice:
- *repaus la pat* în mod prelungit
- *dieta hiposodata* . Se va atrage atentie bolnavului asupra unor alimente care contin sare în mod "mascat": apa minerala, Supco etc. Privind p inea fara sare, ea poate fi recomandata la cazurile cu ascita mare.

B. Medicamentoase:
Terapia diuretica se asociaza de obicei dietei:
-Spironolactona (antialdosteronic), diuretic economisitor de potasiu, este produsul de baza, care se administreaza în doze de 50-400 mg/zi (doza medie este de 100-200 mg/zi). Administrarea spironolactonei se face zilnic. Efectul spironolactonei apare dupa 2-3 zile de la administrare si este slab. Nu se va administra în caz de hiperpotasemie sau în caz de insuficienta renala (creatinina peste 2 mg%). La administrarea îndelungata poate aparea ginecomastia.
-Furosemidul (diuretic de ansa, puternic) actioneaza rapid si se asociaza de obicei diureticelor economisitoare de potasiu. Doza zilnica este de 40-160 mg/zi (1-4 tb/zi), în general una sau doua tablete fiind suficiente.
-În alte cazuri, spironolactona se administreaza zilnic, iar furosemidul la doua zile. Se vor urmari diureza zilnica (ce trebuie sa fie de cel putin 1500 ml pentru a fi eficienta), greutatea corporeala si dozarea la doua zile (pe perioada spitalizarii) a sodiului si potasiului urinar. Astfel, o eliminare de sodiu zilnica de peste 100 mEq este de bun augur, mai ales cu o eliminare redusa de potasiu (sub jumatate din sodiul eliminat). Doza de diuretic se poate adapta dupa volumul ascitei, diureza zilnica si pierderea ponderala zilnica.
C. Paracenteza
O alternativa la terapia diuretica o reprezinta *paracenteza terapeutica*. Ea se adreseaza în general cazurilor cu ascita mare (unde, pentru "uscarea" pacientului, ar fi nevoie de un timp îndelungat) sau cu ascita refractara la terapie (diureza sub 1000 ml /zi în ciuda unei terapii diuretice sustinute). Paracenteza terapeutica consta în evacuarea zilnica sau la 2 zile a aproximativ 5 litri de ascita. Alti autori recomanda evacuarea

completa a ascitei prin paracenteza într-o singura sedinta.
Pentru a evita hipovolemia, cu hipotensiune si ischemie renala, ce poate aparea dupa paracenteza, se recomanda administrarea de albumina umana desodata (8 g pentru un litru de ascita evacuata), plasma sau solutie expander (Dextran 70 - 500 ml). Paracenteza terapeutica reprezinta o solutie terapeutica eficienta, ieftina si, daca este utilizata cu discernam nt, de buna valoare.
D. Sunturi chirurgicale sau nechirurgicale:
În cazul ascitelor refractare (care, la doze maxime de 400 mg spironolactona/zi+ furosemid 160 mg/zi, au diureza foarte mica), în afara paracentezelor evacuatorii se pot utiliza sunturile:
- *Sunturi peritoneo-venoase* Le-Veen (putin utilizate din cauza riscului de coagulare intravasculara diseminata).
- *TIPS* (trans jugular portosistemic shunt). Aceasta ultima si moderna tehnica interventionala asigura rezolvarea ascitei sau pleureziei refractare la terapie.

4. Infectarea ascitei si ***peritonita bacteriana spontana(PBS)***
Aceste doua complicatii apar în p na la 10% din bolnavii cu ciroza decompesata vascular.
Tabloul clinic nu este zgomotos, dar adesea poate provoca aparitia encefalopatiei sau agravarea brusca a evolutiei bolii. PBS are origine de obicei intestinala, bacteriile gram negative travers nd peretele intestinal, cel mai frecvent fiind E coli, Klebsiella. PBS este o complicatie care apare la pacientii cu ascita si reprezinta infectia lichidului în absenta unei cauze provocatoare (paracenteza, interventii chirurgicale).
- Diagnosticul se pune prin cultura pozitiva sau numarul crescut de leucocite (> 500/ml) sau peste 250 polimorfonucleare/ml. Foarte adesea cultura din ascita este negativa, diagnosticul pun ndu-se pe cresterea celularitatii în lichidul de ascita.
Clinic, pot aparea febra, frisonul, alterarea starii generale, dar, uneori, lipsesc complet, mai ales la persoanele tarate.
Peritonita bacteriana spontana (PBS) este o boala cu mortalitate mare (daca nu este tratata). De aceea, la punerea diagnosticului, tratamentul va începe c t mai rapid.
Tratament
Se prefera *cefalosporinele injectabile de generatia a-III-* a: cefotaxim 2 g la 6-8 ore sau ceftriaxon 1 g la 12 ore i.v.. În cazuri cu o cultura pozitiva din lichidul de ascita, tratamentul va fi condus dupa antibiograma. Terapia este în general pentru 7-14 zile.
În ciuda unui tratament corect, mortalitatea poate sa ajunga la 50%.
În primul an dupa tratarea PBS, la p na la jumatate din cazur i, pot aparea recidive. Av nd în vedere ca recidiva este legata de nivelul scazut al proteinelor în lichidul de ascita si de gradul de insuficienta hepatocelulara, în cazurile cu predispozitie la reinfectie, se poate face profilaxia reinfectiei cu norfloxacina 400 mg/zi sau ciprofloxacin timp îndelungat.

5. Hepatocarcinomul

Hepatocarcinomul (HCC) este o complicatie frecventa, ce apare la bolnavii cirotici, aproximativ 1/3 din cirotici vor deceda prin cancer hepatic. La r ndul lui, neoplasmul hepatic apare în 80-90% din cazuri pe fondul unei ciroze hepatice. Ciroza virusala B si C, c t si hemocromatoza favorizeaza în mod deosebit aparitia HCC.

HCC apare în procesul de regenerare hepatica, necesit nd, în general, o boala hepatica cu evolutie îndelungata. Este, în genere, o forma unicentrica, dar se descriu uneori HCC forma multicentrica sau difuza.

Se recomanda supravegherea urmatoarelor categorii de pacienti pentru descoperirea în timp util a unui HCC :

- ciroza hepatica virala B si C;
- hepatita cronica C si B (la cei din urma riscul de HCC depinde de severitatea fibrozei , inflamatiei s i de nivelul ADN-ului viral);
- ciroza hepatica alcoolica;
- hemocromatoza genetica ;
- ciroza biliara primitiva.

Tabloul clinic clasic: scadere ponderala, ascita care creste rapid sau devine refractara la diuretice, febra sau subfebrilitate, dureri în hipocondrul drept. În opozitie, sunt cazurile complet asimptomatice, descoperite ocazional, cu prilejul unei examinari ecografice. Examenul clinic releva un ficat dur, tumoral (dar în cazul tumorilor mici aceste semne pot lipsi).

Diagnosticul HCC se face prin doua metode: serologica prin dozarea cresterii alf a-fetoproteinei, si imagistica (ecografia, computertomografia si rezonanta magnetica nucleara).

Alfa fetoproteina (AFP)(valori normale : 10-20 ng /ml) are o sensibilitate sub 60-70%. Valori 200 ng / ml sunt considrate patognomonice pentru HCC la pacientii cu risc. Cu toate acestea 2/3 din HCC cu dimensiuni sub 4 cm pot avea valori pentru AFP sub 200 ng/ml s i aproximativ 20 % din HCC nu produc AFP chiar daca au dimensiuni mari .

Ultrasonografia efectuata de un examinator cu experienta si cu un echipament ecografic performant pune în evidenta cu us urinta leziunile. Ultrasonografia poate decela leziuni între 3 -5 cm într-un procent de 85-95 %. În mod obisnuit pe un ficat cirotic, neomogen, un nodul cu dimensiuni în jur de 1 cm (hipo, hiper, izoechogen sau cu ecogenitate mixta) poate fi mai greu de evidentiat . Odata evidentiat, va beneficia de explorari complementare. Metoda are o sensitivitate de 60-80 % în detectarea leziunilor mici (între 1-2 cm). Folosirea contrastului ecografic în ultima vreme (CEUS=contrast enhanced ultrasonography,) creste performanta ecografiei în caracterizarea nodulilor descoperiti prin ultrasonografie.

Computer tomografia si ***Rezonanta magnetica nucleara(RMN)*** efectuate cu contrast, sunt folosite ca metode auxiliare pentru caracterizarea nodulilor hepatici.

RECOMANDARI:

-examinarea echografica este recomandata ca test screening în HCC;

-AFP este recomandata numai daca ultrasonografia nu poate fi folosita sau nu este suficient de performanta;

-intervalul optim, dar nu ideal, de repetare a ultrasonografiei este de 6 luni.

În suspiciunea de HCC biopsia din nodul se va face doar atunci când criteriile clasice (imagistice +/- AFP) nu au pus diagnosticul. Biopsia echoghidata (sau CT ghidata) 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). Biopsia unei leziuni suspecte pentru HCC se evita daca leziunea pare a fi operabila, din cauza riscului de diseminare, care apare în 1-3 % din cazuri.In general CEUS sau CT sau RMN cu contrast lămuresc marea majoritate a leziunilor descoperite pe un ficat cirotic.

Terapia HCC :

-Prima optiune, atunci când este posibil, este *chirurgia de rezectie* (daca rezerva functionala hepatica o permite) sau *transplantul hepatic* (care rezolva si ciroza cât si HCC-ul).

-În caz de imposibilitate chirurgicala, la tumori mari, se poate alege *chemoembolizarea* cu doxorubicina si lipiodol prin artera hepatica, pe ramura vasculara corespunzatoare tumorii (TACE).

-În tumori mici (sub 3 cm), *alcoolizarea tumorala* percutana ecoghidata (PEIT). Prin aceasta tehnica, se introduce, pe cale percutana, direct în tumora, cu un ac fin, prin ghidare ecografica, alcool absolut în mai multe sedinte terapeutice. O alternativa a acesteia, o reprezinta *ablatia prin radiofrecventa (RFA),* cu rezultate superioare față de PEIT.

-În cazurile la care nici una din aceste tehnici nu poate fi utilizata (tumori mari, metastazate sau cu tromboza portala), se indica *terapia antiangiogenica cu Sorafenib* (Nexavar) 800mg/zi, pentru toata viata.

-În tumorile hepatice mici, pe ciroza hepatica, *transplantul hepatic* poate reprezenta o optiune terapeutica ideală.

6. Sindromul hepato-renal

Sindromul hepatorenal (SHR) este o insuficienta renala functionala (rinichiul este morfologic normal), ce apare la cazuri cu ciroza avansata, cu ascita si insuficienta hepatica severa. Rinichii transplantati de la un bolnav cu SHR functioneaza normal la primitor, demonstr nd aspectul functional al bolii.

Cauza pare a fi ischemia renala, cu reducerea filtrarii glomerulare.

SHR poate fi declansat de reducerea brusca a volemiei prin paracenteze, hemoragie digestiva, diaree, infectie.

Biologic, se va observa o crestere progresiva a retentiei azotate, hiponatremie. Examenul urinar este normal, fara proteinurie. Sodiul urinar este foarte scazut, adesea sub 5 mEq/zi.

Diagnosticul diferential trebuie facut cu glomerulopatia concomitenta cu ciroza (exista si proteinurie), hipovolemia dupa paracenteze sau diuretice, situatii patologice generate de antiinflamatorii nesteroidiene sau aminoglicozide administrate la pacientul cirotic.

Tratamentul este în general descurajant.

-În fazele initiale, se încearca corectia tulburarilor hidroelectrolitice, administrarea de plasma expander. Medicatia vasoactiva – Terlipresina asociata cu Albumina, poate ameliora fluxul renal. TIPS-ul poate fi uneori util.

-Singura terapie cert eficienta a SHR este transplantul hepatic. În absenta lui, mortalitatea este regula (peste 90%).
Dupa trecerea în revista a complicatiilor cirozei hepatice si a terapiei lor, observam ca aceasta boala este marcata de numeroase complicatii, ceea ce face ca prognosticul sa fie în general rezervat. Acesta este mai bun în cirozele compensate, pentru a deveni rezervat în ciroza decompensata cu varice esofagiene. HCC sau PBS sunt complicatii care întuneca si mai mult prognosticul acestor bolnavi.

Tratamentul cirozei hepatice
Evolutia cirozei hepatice are un caracter progresiv, iar dezorganizarea structurala este ireversibila, de aceea masurile terapeutice nu pot realiza vindecarea bolnavului, dec t prin înlocuirea ficatului bolnav.
Obiectivele tratamentului sunt:
- Îndepartarea agentului etiologic (alcool, virus) ;
- Oprirea evolutiei;
- Mentinerea starii de compensare si inactivitate a cirozei;
- Prevenirea decompensarilor si a complicatiilor ;
- Tratamentul complicatiilor atunci c nd apar.

Astfel, putem grupa tratamentul cirozei hepatice în cinci grupe:
A. **Masuri de ordin general** (igieno-dietetice) – aplicabile tuturor cirozelor indiferent de etiologie.
-Repausul este necesar în cirozele decompensate si în cazul aparitiei complicatiilor. Pacientii cu ciroze compensate îsi pot desfasura activitatea, cu evitarea eforturilor exagerate. Repausul postalimentar în clinostatism poate fi indicat dupa masa principala.
-Alimentatia este în general normala, cu prevenirea constipatiei.
Restrictii apar în privinta consumului de alcool, proteine, lichide si sare:
- Alcoolul este interzis în orice forma de ciroza.
- Consumul de proteine la cirotici fara encefalopatie este de 1g/kg corp/zi; la denutriti fara encefalopatie cantitatea poate creste, iar în caz de encefalopatie usoara sau medie se reduce la 20 – 40g/zi si se exclude în encefalopatiile severe. In cazurile cu malnutritie este indicata suplimentarea cu preparate de nutritie enterala.
- Consumul de lichide nu va depasi 1,5 – 2 litri/zi.
- Consumul de sare va fi redus la 2 – 4g/zi, mai ales la pacientii cu ascita.

Astfel, în ciroza compensata, pacientii pot duce o viata cvasinormala, dar cu evitarea eforturilor prelungite, repaus fizic mai îndelungat. Alcoolul este total contraindicat. Dieta va fi cvasinormala, cu aport proteic, glucidic, lipidic si vitaminic normal.
Tratamentul cirozei decompensate necesita un repaus fizic prelungit. Se vor trata eventualele complicatii dupa schemele descrise mai sus.
B. **Tratament etiologic** . Tratamentul cirozei hepatice poate fi etiologic, atunci c nd avem o cauza cunoscuta:

-În cirozele perfect compensate, de etiologie virala, se poate încerca tratamentul antiviral (Lamivudina,Adefovir, Entecavir sau Interferon în etiologia B si Interferon + Ribavirina în etiologia virala C). In ciroza hepatica decompensata virala B se poate administra lamivudina, adefovir sau entecavir (de preferință entecavirul, caci determină foarte rar rezistență).
-CBP terapia cu acid ursodeoxicolic
-În ciroza autoimuna – corticoterapia sau/si azatioprina (Imuran).

C. Tratament patogenic

-Corticoterapia. În ciroza autoimuna compensata, administrarea de prednison 40 – 60mg poate duce la ameliorari semnificative.Terapia se continua apoi cu azatioprina. Tratamentul cu corticoizi poate fi eficient si în cirozele alcoolice, mai ales în perioadele de activitate, sau în hepatitele alcoolice acute supraadaugate.
-Acizii biliari (10-15 mg/kg corp/zi) sunt indicati în cirozele biliare primitive, dar pot aduce ameliorari si în cirozele alcoolice si virusale, mai cu seama în formele colestatice (acid ursodeoxicolic 3x250mg/zi).
-Medicatia hepatoprotectoare sau troficele hepatice nu modifica evolutia bolii.
-Suplimentarile vitaminice îsi gasesc justificarea în cazul deficitelor. Astfel, vitamina K este putin eficienta, în schimb vitaminele B6, B12 sunt utile la pacientii cu neuropatie. În anemii megaloblastice se poate administra acid folic.

D. Tratamentul complicatiilor (discutat anterior)

E. Transplantul hepatic.

BOLI HEPATICE PRIN MECANISM IMUNOLOGIC

I. CIROZA BILIARA PRIMITIVA

Def initie

Ciroza biliara primitiva (CBP) are o etiologie necunoscuta, evolu nd cu colestaza cronica, distructie progresiva a ductelor biliare intrahepatice, inflamatie portala si evolutie finala spre ciroza si insuficienta hepatica. Inflamatia intereseaza caile biliare intrahepatice, fiind denumita si colangita distructiva nesupurata. Pentru prima data, Walker raporteaza asocierea între CBP si anticorpii anti-mitocondriali (AAM), care vor fi folositi ulterior ca markeri diagnostici.

Epidemiologie

Boala este rasp ndita mai ales în populatia alba, reprezent nd p na la 2% din cazurile de deces ale cirozei. Este mai rasp ndita la femei, raportul femei/barbati fiind de 6/1.

Etiopatogeneza

Nu se cunoaste etiologia CBP. Nu s -a putut evidentia factorul initial “trigger” ce declanseaza cascada de evenimente imunologice.
Leziunile hepatice sunt rezultatul a doua fenomene:
1. Distructia nesupurativa a ductelor biliare (mediata de limfocite). În CBP apare o ductopenie, adica reducerea numarului de canalicule biliare interlobulare, p na la disparitia completa.
2. Leziuni hepatocitare induse de acizii biliari primari si secundari, care, în concentratii crescute, sunt hepatotoxici.
CBP se asociaza cu o serie de boli autoimune, precum: dermatomiozita, lupusul eritematos, sclerodermia, tiroidita autoimuna, poliartrita reumatoida.
Anomaliile imunitare intereseaza ambele tipuri de imunitate:
A. Umorala. IgM seric este crescut mult, în serul bolnavilor cu CBP apar nd un numar mare de anticorpi. Astfel, AAM (anticorpi anti mitocondriali) sunt prezenti la 95-100% dintre cazuri.
B. Celulara. Sunt prezente granuloamele si infiltratul limfocitar în ficat, precum si anergia la testele cutanate.
Toate aceste reactii imunologice duc cu timpul la distructia ductelor biliare interlobulare si septale. O data cu distrugerea lor, apar colestaza, fibroza si, în final, ciroza. Canaliculele biliare distruse, nu au capacitatea de regener are, spre deosebire de hepatocite, care au o capacitate infinita de regenerare. Proximal de canaliculele biliare distruse apare retentia biliara. Ca rezultat al actiunii toxice a sarurilor biliare, apar leziuni de tip “piece-meal necrosis”.

Morfopatologie

CBP parcurge histologic patru stadii, acestora corespunz ndu-le un anumit tablou clinic:

-Stadiul I (portal, colangita).
-Stadiul II (periportal).
-Stadiul III (septal precirotic).
-Stadiul IV (cirotic).

Tablou clinic
Jumate din pacientii diagnosticati sunt asimptomatici, dar la toti sunt prezente semnele de colestaza: cresterea fosfatazei alcaline si gamaglutamil transpeptidaza.
În formele simptomatice debutul este insidios. Ulterior apar pruritul, icterul, fatigabilitatea, pigmentarea melanica a tegumentelor, xantelasma, steatoreea, hepatosplenomegalia si malabsorbtia vitaminelor K, A si D (sindrom hemoragipar, tulburari de vedere, dureri osoase, fracturi spontane, osteoporoza). Pruritul intens poate fi un semn tipic de boala.

Diagnostic
Sindromul colestatic : cresc fosfataza alcalina, gamaglutamiltranscreptidaza, bilirubina serica în ambele componente, acizii biliari serici (acidul colic) si lipidele serice (mai ales colesterolul).
Imunologic: caracteristica este cresterea AAM (anticorpi anti mitocondriali) la un titru mai mare de 1/40, chiar, din stadiul asimptomatic la 90-95% din cazuri.
Imagistic: ecografia si tomografia nu ne dau date specifice. FibroScanul (elastografia impulsionala) poate releva severitatea fibrozei hepatice.

Evolutie
CBP evolueaza progresiv, supravietuirea medie în fazele diagnosticate asimptomatic fiind de peste 10 ani, iar la cele simptomatice de aproximativ 7 ani. O data cu aparitia cirozei si a varicelor esofagiene, prognosticul devine mai rezervat.
O posibila stadializare clinica a CBP este:
- asimptomatica
- simptomatica anicterica
- simptomatica icterica
- ciroza.

Tratament
Tratamentul CBP este focalizat pe trei obiective terapeutice:
1. Manifestarile datorate colestazei
2. Procesul imun
3. Ciroza hepatica propriu-zisa

1.Tratamentul manifestarilor colestatice
-Pruritul este sindromul cel mai suparator; se încearca ameliorarea lui cu: colestiramina 3x4g/zi, fenobarbital la pruritul refractar, iar pe termen scurt – antihistaminicele, fototerapia cu ultraviolete, antagonistii opiaceelor si corticosteroizii. La formele la care tratamentul medicamentos este

ineficace, se poate tenta plasmafereza.
-Steatoreea se reduce prin scaderea grasimilor din alimente si tratamentul deficitului de vitamine liposolubile.
-Osteodistrofia (osteoporoza, osteomalacia) se trateaza prin suplimentare de calciu si vitamina D.

2.Tratamentul procesului autoimun

-Acidul ursodeoxicolic (UDCA) 10-15mg/kg corp/zi este cel mai eficient tratament, mai ales în stadiile I si II. UDCA se administreaza pe durata întregii vieti. Acidul ursodeoxicolic este medicamentul de electie în terapia CBP. In ultima vreme prognosticul CBP s-a ameliorat odata cu utilizarea pe termen lung a UDCA.

3.Tratamentul cirozei

Este identic cu cel descris anterior.
Transplantul hepatic este o alternativa terapeutica la CBP clasa Child-Pugh B si C.

II. COLANGITA SCLEROZANTA

Def initie

Colangita sclerozanta primitiva (CSP) este o afectiune inflamatorie, fibrozanta, primitiva a cailor biliare, at t intra- c t si extrahepatice, conduc nd la ciroza biliara si insuficienta hepatica.

Clasificare

Colangita sclerozanta se clasifica în:
A. Primitiva
- asociata cu afectiuni autoimune sau perturbatii imunologice
- neasociata cu alte afectiuni
B. Secundara. Cauza este cunoscuta: litiaza caii biliare principale, colangiocarcinom, chirurgie biliara în antecedente, pancreatita cronica.

Etiopatogeneza

CSP se asociaza cu o serie de afectiuni, cele mai frecvente fiind rectocolita (50-75%), boala Crohn (5-10%), pancreatita (5-20%), sarcoidoza.
Factorii patogenetici implicati sunt doar ipotetici, de natura infectioasa, toxica sau imunologica.

Morfopatologie

CSP este o colangita cronica fibroasa si stenozanta, care dis truge progresiv canalele biliare, ajung ndu-se la ductopenie si la o insuficienta a excretiei biliare.
Morfologic exista patru stadii:
- Stadiul I – hepatita portala
- Stadiul II – fibroza periportala
- Stadiul III – fibroza septala si necroza în punti
- Stadiul IV – ciroza biliara.

Tablou clinic

Debutul este insidios, sub forma unor hepatopatii cronice

colestatice, marcate de complicatii biliare (durere, febra, angiocolita). Clinic, apar icter, durere, prurit, scadere în greutate, astenie, febra. Unele forme asimptomatice au fost diagnosticate la bolnavi cu rectocolita, la care fosfataza alcalina a fost crescuta, iar colangiografia endoscopica retrograda (ERCP) a evidentiat modificari caracteristice ale arborelui biliar.

Diagnostic

Biologic, apar semnele unei colestaze cronice, cu cresterea fosfatazei alcaline, a transaminazelor, gama-globulinelor (IgM), la 80-85% prezenta anticorpilor antineutrofilici si pANCA.

Diagnosticul imagistic este diagnosticul de electie. Se poate începe explorarea cu examinarea RMN, efectuîndu-se **colangio-RMN-ul** , care evidentiaza modificarile cailor biliare printr -o metoda neinvaziva.

Colangiografia endoscopica retrograda (ERCP) va demonstra urmatoarele modificari caracteristice ale arborelui biliar:

- stenoze difuze multifocale, separate prin portiuni putin sau deloc dilatate
- absenta dilatatiei deasupra unui obstacol
- saracia ramificatiilor biliare intrahepatice
- iregularitati parietale, cu aspect de franjure, cu deosebire pe caile biliare extrahepatice
- aspect pseudodiverticular al caii biliare principale.

Diagnosticul morfologic este adesea nerelevant.

Evolutie

Evolutia CSP este dificil de prevazut, fiind severa la formele simptomatice si greu de definit la cele asimptomatice.

Complicatiile CSP cu evolutie îndelungata sunt: ciroza cu toate complicatiile care deriva din ea, sindromul colestatic (steatoree, malabsorbtia vitaminelor liposolubile, osteoporoza). Alte complicatii specifice sunt: litiaza biliara la 30% din cazuri si colangiocarcinomul (un risc de 4-10%).

Tratament

1.Tratamentul colestazei (vezi CBP).

2.Tratamentul complicatiilor . Se refera la tratamentul:

- angiocolitei. Se administreaza antibiotice cu spectru larg, fara a fi necesara administrarea lor profilactica;
- stenozelor severe. Dilatarea lor se face endoscopic, cu sonde cu balonas si, eventual, proteze, aplicate endoscopic sau percutan;
- formarii de calculi. Tratamentul este chirurgical în cazurile simptomatice;
- aparitia colangiocarcinomului. Tratamentul este chirurgical: fie rezectie segmentara, fie transplant hepatic ortotopic (OLT).

3.Tratamentul colangitei sclerozante

A. Medical:

- Agenti imunosupresivi: corticoizii nu au fost eficienti în CSP, la fel si azatioprina si ciclosporina. Singurul preparat eficient pare a fi

metotrexatul.
- Acizi biliari – acidul ursodeoxicolic (UDCA) pare a fi cel mai promitator tratament, administându-se o doza de 15-20 mg/kg/zi pe termen lung,chiar toată viața.

B. Endoscopic:

Acesta consta în tratament dilatator al stenozelor cu sonda cu balonas si eventual protezare.

C. Chirurgical:

Consta în interventii de drenaj biliar la CSP simptomatice, operatii cu numeroase complicatii si riscuri crescute. Alta indicatie dechirurgie este colangiocarcinomul.

Transplantul hepatic în CSP este o indicatie privilegiata, fiind recomandat în ineficienta interventiilor de drenaj, cu numeroase episoade angiocolitice sau colangiocarcinom.

BOLILE HEPATICE METABOLICE EREDITARE
I. HEMOCROMATOZA PRIMARA

Def initie

Hemocromatoza primara este o tezaurismoza ferica sistemica ce se caracterizeaza prin stocarea de fier în organe parenchimatoase (ficatul în mod special) si prin aparitia de: ciroza hepatica, diabet zaharat (bronzat), pigmentarea cutanata, artropatie, afectare cardiaca si hipogonadism. Mai este numita si **„diabetul bronzat”,** deoarece asociaza hepatopatia, cu diabetul zaharat si coloratia specifica a pielii.

Etiopatogeneza

Etiologia ***hemocromatozei primare*** nu este cunoscuta.
Se descrie si o ***forma secundara*** , c nd se produce supraîncarcarea organismului cu fier: boli eritrocitar e (anemie sideroblastica, talasemia majora), ingestie orala de fier, boli hepatice cronice (ciroza alcoolica, porfiria cutanata tardiva). Se poate produce si o supraîncarcare parenterala cu fier, prin transfuzii, hemodializa cronica.
Depozitarea fierului în ficat se coreleaza cu v rsta, hepatotoxicitatea depinde de durata expunerii si concentratia fierului în ficat. Aceasta hepatotoxicitate a fierului se face direct asupra sintezei de colagen, cu afectarea microsomilor, duc nd la moartea celulei sau, prin afectarea peroxidarii lipidelor din membrana lisosomala, cu fragilizarea ei si moartea celulei. Acumularea fierului în ficat se face progresiv, încep nd cu zona periportala, evidentiindu-se microscopic cu coloratia Pearls. Ulterior apare fibroza si mai târziu ciroza.

Morfopatologia

Ciroza din hemocromatoza este de tip micronodular. Fierul depozitat se evidentiaza pe biopsie prin coloratia Pearls.

Tablou clinic

Simptomatologia apare cel mai frecvent dupa 40-60 de ani la barbati (raportul barbati/femei este de 5/1 – 8/1).
Triada clasica a simptomatologiei clinice din hemocromatoza este:
1. ***Hepatomegalie.*** Manifestarile hepatice apar timpuriu, în special hepatomegalia, care apare din faza asimptomatica. În stadiile terminale, se dezvolta ciroza cu splenomegalie, icter si ascita.
2. ***Diabet zaharat.*** Apare la 50-60% din cazuri, fiind rezultatul toxicitatii fierului pe celulele beta-insulare. 2/3 din pacienti sunt insulinodependenti.
3. ***Pigmentarea tegumentelor.*** Apare în fazele înaintate ale bolii si intereseaza mai ales zonele expuse. Se datoreaza excesului de melanina si nu depozitarii fierului în tegumente.

Alte manifestari asociate triadei sunt:
- Cardiace: insuficienta cardiaca congestiva, ca expresie a cardiomiopatiei dilatative.

- Artropatia simetrica, de obicei metacarpofalangiana, interfalangiana proximala, afect nd coloana si genunchii.
- Endocrine: insuficienta gonadica, scaderea libidoului si amenoree.

Diagnostic
Principalele explorari se adreseaza metabolismului fierului. Astfel, în hemocromatoza apar:
- cresterea coeficientului de saturatie a transferinei peste 45%;
- cresterea feritinei serice peste 200ng/ml la barbat si peste 250ng/ml la femei;
- cresterea sideremiei peste 175 mg%;
- excesul de fier din tesuturi. Se poate evidentia prin coloratia Pearls, pe fragmente bioptice sau tomografic, calculând cantitatea de fier din ficat sau ideal, prin RMN.FibroScanul poate aprecia severitatea fibrozei.
Sunt afectate si alte probe hepatice, dar nespecific, pentru hemocromatoza.

Evolutie
Evolutia bolii este lunga, supravietuirea medie fiind de 5 ani din momentul diagnosticului. Moartea se produce prin insuficienta hepatica sau cardiaca, complicatiile diabetului zaharat si cancerul hepatic (risc crescut). Prognosticul bolii este favorabil în caz de diagnostic si tratament precoce si devine rezervat în stadiul de ciroza hepatica.

Tratament
A. Dieta. Se exclud alimentele bogate în fier (spanac, ficat) si alcoolul si se contraindica medicamentele care contin fier.
B. Medicamentos
- **Flebotomia** este terapia cea mai eficienta; se practica 1-2 sedinte/saptam na (350-500 ml sânge/sedinta), cu scopul de a elimina 250 mg Fe /sedinta. La bolnavii simptomatici sunt necesare 70 de flebotomii efectuate în 2-3 ani.
Criteriile de apreciere a flebotomiei sunt: scaderea hematocritului cu 5-10% sub valoarea normala, a coeficientului de saturare a transferinei cu fier sub 45% si a feritinei serice sub 50ng/ml. Dupa atingerea acestor obiective, se vor efectua 2-3 flebotomii/an pentru întretinere.
- Agentii chelatori de fier se indica la pacientii cu sindroame anemice sau cu insuficienta renala cronica. Desferoxamina (Desferal) da bune rezultate, fiind administrata intravenos sau subcutan 1-2g/zi, se poate asocia cu 100-200mg acid ascorbic.
C. Tratament profilactic
- Profilaxia primara se face prin sfat genetic si identificarea persoanelor cu risc pe baza de HLA sau antecedente familiale.
- Profilaxia complicatiilor se face în faza asimptomatica a bolii, prin excluderea alcoolului si a alimentelor si medicamentelor bogate în fier, precum si prin administrarea de agenti chelatori, pentru a preveni

acumularea fierului în tesuturi.

II. BOALA WILSON

Def initie

Este o tezaurismoza descrisa de Wilson, caracterizata prin depunerea de cupru în tesuturi si aparitia de ***manifestari hepatice, neurologice si psihiatrice, oculare*** (inelul Kaiser-Fleischer) si în alte organe (rinichi, oase, tegumente).
Boala este genetica, cu transmisiune autosomala recesiva.

Etiopatogeneza

În boala Wilson au loc doua anomalii importante:
1.Scaderea sintezei de ceruloplasmina,proteina serică transportoare a cuprului.

2.Scaderea eliminarii biliare de cupru . În boala Wilson nu se produce o absorbtie crescuta a cuprului alimentar, ci o scadere a eliminarii biliare, ceea ce explica bilantul pozitiv.
Cuprul se gaseste în plasma sub doua forme: legat de ceruloplasmina (90microg%) si liber (10 microg%). În boala Wilson, cuprul creste mult peste aceasta concentratie, pâna la 100microg%, difuzând din spatiul vascular în tesuturi, unde produce leziuni celulare.
Ficatul este primul organ în care se acumuleaza.

Morfopatologie

Ciroza hepatica în boala Wilson este de tip macronodular. Initial apare steatoza hepatica si ulterior infiltratii cu mononucleare. Cuprul este concentrat în lisosomi si poate fi evidentiat prin coloratie cu acid rubeanic.
Se constata leziuni si la nivelul sistemului nervos si rinichilor.

Tablou clinic

La jumate dintre pacienti primele simptome apar la adolescenta, doar la 1% dintre bolnavi debutul se face dupa 50 ani.
Si aici se descrie o triada de manifestari clinice:
1.Hepatice ; sunt primele manifestari, dar nu sunt specifice; astfel apar hepatomegalia, splenomegalia, icter, stelute vasculare, ascita si alte complicatii ale cirozei.
Hepatita acuta fulminanta cu anemie hemolitica reprezinta o alta modalitate de debut al bolii. Se semnaleaza icter progresiv, ascita, insuficienta hepatica si renala. Fenomenul este similar cu intoxicatiile acute cu cupru, prognosticul fiind sever, decesul survenind în c teva zile.
Manifestarile clinice si de laborator sunt comune cu hepatitele acute virale.
Hepatita cronica apare la v rsta de 10-30 ani, cu evolutie ulterioara spre ciroza.
2.Neuropsihice ; apar la adultul tânar si constau în miscari coreiforme, sindrom Parkinson, tremuraturi, care se accentueaza la miscari

intentionale, tulburari de mers, disartrie. Brusc, pot aparea modificari psihice, manifestate prin neadaptare la colectivitate, deterior area capacitatii intelectuale. Mai rar: anxietate, scaderea memoriei, sau chiar manifestari de tip schizofrenic.
3.Oculare: Se datoreaza depunerii de cupru în membrana descement de la periferia corneei si apar sub forma unui inel cenusiu-brun sau verzui, patognomonic (inelul Kaiser-Fleischer).
Alte manifestari – excesul de cupru din tegumente si oase se însoteste de simptome si semne datorate suferintei acestor organe: pigmentarea tegumentelor, mai ales la nivelul gambelor, demineralizarea oaselor.

Diagnostic
Probele biologice :
- Scaderea ceruloplasminei serice (valori normale: 20-40 mg%)s
- Cresterea excretiei de cupru în urina (v.n. sub 40microg/24ore, iar în boala Wilson peste 100microg/24 ore);
- Cresterea cuprului seric;
- Cresterea cantitatii de cupru din ficat (pe biopsie);
- Alterarea nespecifica a probelor hepatice.

Forme clinice
Se descriu trei forme clinice, în functie de manifestarile clinice dominante:
1. Hepatica
2. Hepato-neurologica
3. Neurologica.
Hepatita acuta fulminanta, cu anemie hemolitica este o posibilitate de debut al bolii Wilson sau de evolutie dupa întreruperea tratamentului cu D-penicilamina, ducând la deces în câteva zile.

Evolutie
Boala Wilson netratata are o evolutie rapida. Sub tratament, afectarea hepatica si neurologica se amelioreaza evident.
Complicatiile sunt identice cu cele din ciroza hepatica.
La pacientii cu boala Wilson netratata, decesul se produce dupa 15 ani. Forma neurologica are prognosticul cel mai sever. La cei cu hepatita fulminanta prognosticul este sever chiar si cu tratament. De asemeni, ciroza hepatica în boala Wilson are un prognostic sever.

Tratament
1.Dieta. Consta în scaderea aportului de cupru la 1,5mg/zi, prin excluderea alimentelor bogate în cupru (scoici, ficat, nuci, cacao, legume si apa cu continut crescut de cupru).
2.Medicamentos. D-penicilamina 1-2g/zi este un agent chelator, ce reduce cuprul liber toxic din sânge si creste eliminarea sa urinara. Se

asociaza cu 250mg/zi de vitamina B6. Administrarea de zinc reduce absorbtia intestinala a cuprului (2x50mg zinc elementar/zi sub forma de saruri).

3.Transplantul hepatic. Este indicat în doua situatii: hepatita acuta fulminanta asociata cu hemoliza si ciroza hepatica decompensata, ce nu raspunde la agentii chelatori.

4.Profilaxia. Este dificil de realizat, boala fiind ereditara. Se realizeaza prin sfatul genetic si prin profilaxia secundara la homo- si heterozigoti, în faza asimptomatica, prin tratament cu chelatori.

TRANSPANTUL HEPATIC

Scopul transplantului hepatic este de a prelungi durata si a creste calitatea vietii la pacientii cu bolii hepatice în stadiul final. Transplantul hepatic se adreseaza cirozelor hepatice în stadii terminale si cazurilor de insuficienta hepatica acuta.

În ultimii 20 de ani, s -au efectuat numai în SUA mai mult de 20.000 de transplante hepatice, numarul lor fiind asemanator si în Europa. Tot mai multe centre de transplant hepatic (si de alte organe) apar în lume. În centre cu buna experienta în transplantul hepatic, supravietuirea la 1 an posttransplant este de peste 85%-90%, iar la 5 ani peste 80%.

Principalul tip de transplant hepatic este **OLT** (ortotopic liver transplantation).

Acesta consta din prelevar ea ficatului de la donator cadavru (aflat în moarte cerebrala) si transplantarea lui la primitor (pacientul bolnav în stadiul terminal al unei hepatopatii). Ficatul transplantat va fi pus la donator în locul ficatului bolnav, care este *explantat*.

In ultima vreme, din cauza penuriei de donatori, a crescut numarul de transplante de la donatorii vi : “living related transplantation”.

Indicatiile transplantului hepatic

Conditiile clinice pentru care transplantul hepatic ofera un potential de ani suplimentari de viata reprezinta indicatia clara pentru transplantul hepatic.

Istoric, principalele indicatii pentru transplantul hepatic au fost:

-ciroza biliara primitivas
-colangita sclerozantas
-atrezia congenitala de cai biliare extrahepatices
-insuficienta hepatica acuta.

Toate aceste conditii ofera o supravietuire de lunga durata. În acelasi timp, aceste afectiuni nu sunt foarte frecvente. Din cauza frecventei mari, în ultimul timp, principalele indicatii pentru OLT le reprezinta ciroza hepatica virala C si B, cât si ciroza alcoolica (dupa un sevraj obligator de minimum 6 luni).

Dupa Registrul American de transplant hepatic (UNOS), în SUA principalele indicatii de transplant au fost:

1.Ciroza hepatica post-virala C
2.Ciroza hepatica alcoolica
3.Ciroza criptogenetica (fara etiologie descoperita)
4.Ciroza biliara primitiva
5.Insuficienta hepatica acuta
6.Ciroza hepatica autoimuna
7.Ciroza mixta alcoolica si post-virusala
8.Colangita sclerozanta.

Ciroza hepatica virala C reprezinta la ora actuala principala indicatie de transplant hepatic, având în vedere numarul mare de persoane infectate cu virus C.

Dupa acest transplant, majoritatea pacientilor (aprox.90%), ramân infectati cu virus C si aprox.45% au evidenta histologica de hepatita la 3-20 de luni posttransplant. Aproximativ 25% din pacienti vor face hepatita cronica, dar, în ciuda acestei rate înalte de recurenta, succesul pe termen scurt si mediu al transplantului la pacientii cu virus C este bun.

Ciroza hepatica cu virus B este foarte frecventa în unele arii (Asia). Post-transplant, infectia grefei este regula la pacientii care aveau replicare virusala pretransplant (Atg HBe+ sau DNA HBV +). Istoria naturala a hepatitei B post-transplant este destul de proasta, cu aparitia cirozei hepatice sau chiar a hepatocarcinomului în mai putin de 2-3 ani. De aici, obligativitatea tratarii post-transplant la pacientii cu virus B replicativ cu diverse terapii (imunoglobuline anti-HBs pe termen lung sau asocierea acestora cu Lamivudina sau alti analogi nucleotidici). Aceasta terapie post-transplant este foarte costisitoare (pâna la 10.000 USD în primul an), ceea ce face foarte dificila managerierea transplantului la pacientii cu virus B. La cazurile tratate în acest mod, supravietuirea post-transplant se apropie de cea a altor cazuri de transplant.

Alegerea momentului de transplant

Pacientii propusi pentru transplant hepatic se afla pe o lista de asteptare, care este proprie fiecarui Centru de transplant. Deoarece numarul pacientilor ce asteapta transplantul hepatic este în continua crestere, identificarea celor cu cea mai evolutie postoperatorie este foarte importanta. Transplantul hepatic va fi efectuat la pacientii cu boala hepatica ireversibila, înainte ca deteriorarea pacientului sa reduca sansa de succes terapeutic si sa creasca costul transplantului.

În 1997 Societatea Americana de Transplant si Asociatia Americana pentru Studiul Ficatului au stabilit urmatoarele *criterii minime pentru includerea pe lista de asteptare pentru TH* :

- Scorul Child-Pugh > 7 puncte;
- Complicatiile hipertensiunii portale: hemoragie digestiva superioara (HDS), peritonita bacteriana spontana (PBS), encefalopatie hepatica (EH), indiferent de scorul Child-Pugh;
- Probabilitatea de supravietuire estimata la 1 an < 10%.

Contraindicatiile includerii pacientilor pe lista de asteptare pentru TH sunt:

- ciroza hepatica compensata;
- sepsis;
- boli cardiopulmonare avansate;
- pacienti HIV seropozitivi;
- afectiuni maligne extrahepatice;
- consumul activ de alcool sau droguri în ultimele 6 luni;
- colangiocarcinomul – studii recente reevalueaza aceasta contraindicatie demonstr nd o rata de supravietuire de 80% în cazuri atent selectionate de colangiocarcinom complic nd evolutia colangitei sclerozante primitive, prin aplicarea radio- si chimioterapiei preoperatorii, urmata de laparatomie exploratorie pre-transplant.

Situatii care impun transplantul hepatic la pacienti cu ciroza sunt: encefalopatia hepatica ireversibila, ascita refractara la diuretice, peritonita bacteriana spontana, s ngerare variceala r epetata, necontrolabila endoscopic, sindromul hepato-renal, coagulopatia severa, hipoalbuminemia si hiperbilirubinemia severa. Deoarece prezenta acestor semne identifica pacientii cu risc crescut de supravietuire redusa, se impune evaluarea de urgenta în vederea transplantului hepatic si punerea pacientului pe o lista de asteptare.

Encefalopatia hepatica refractara la lactuloza si metronidazol este asociata cu o mortalitate la un an de 15-40%.

Ascita refractara la diuretice este grevata de o mortalitate de 50-80% la un an. La aceste cazuri, TIPS (trans jugular portosistemic shunt) poate prelungi supravietuirea, dar durata de viata a shunt-ului este redusa, prin frecventa ocluzionare, si, totodata, pretul de cost este înalt.

Peritonita bacteriana spontana este relativ comuna în cirozele avansate si este adesea recurenta. Fiecare episod este grevat de o mortalitate de pâna la 50%.

În general, pacientii *pot fi pusi* pe o lista de asteptare pentru transplant c nd au un scor Child-Pugh peste 7 (clasa B), *dar ei trebuie pusi* la un scor Child-Pugh mai mare de 10.

În momentul deciziei ca un pacient sa fie pus pe lista de asteptare pentru OLT, se va începe o evaluare clinico-biologica, identific ndu-se eventualele contraindicatii pentru transplant. Evaluarea conditiilor socioeconomice în care traieste pacientul, c t si evaluarea factorilor psihologici vor fi evaluate si ele. Pacientul trebuie sa cunoasca în întregime decizia de terapie aleasa si sa-si dea acordul *constient* asupra transplantului.

Pacientul propus pentru transplant hepatic va face un consult cardiologic (EKG, ecografie cardiaca, +/- coronarografie), radiografie pulmonara, teste biologice: Atg HBs, anti HCV, anticorpi anti citomegal virus, anti HIV, PPD, eco Doppler hepatic si a vaselor hepatice, CT (sau RMN) hepatic (pentru determinarea volumului hepatic si descoperirea unor eventuale hepatocarcinoame ce au complicat ciroza hepatica). Testarea psihologica este si ea obligatorie, pentru a verifica complianta pacientului la terapia permanenta post-transplant.

Timpul mediu de asteptare pe lista de transplant este în SUA si Europa de Vest de 4-8 luni.

Pacientul de pe lista de asteptare va fi vazut lunar de medicul hepatolog. Pacientii de pe lista de asteptare vor fi transplantati în ordine cronologica, dar tin nd seama si de severitatea bolii. Evaluarea finala pentru transplant va fi facuta în orele de dinainte de OLT. Posibilitatile moderne de prezervare a ficatului, permit conservarea un timp de 12-16 ore de la recoltare. În orele pretransplant, receptorul va fi supus unui examen clinic si biologic amanuntit, care sa releve eventualele modificari aparute de la ultima evaluare.

Insuficienta hepatica acuta
Alaturi de indicatia cronica de transplant (ciroza hepatica în stadiile finale), insuficienta hepatica acuta este o alta indicatie de transplant.
Insuficienta hepatica acuta reprezinta o stare caracterizata prin degradarea rapida a parametrilor hepatici la un pacient fara istoric de patologie hepatica. Se traduce prin encefalopatie hepatica, icter, s nger ari profuze.
Principalele cauze de insuficienta hepatica acuta sunt:
-hepatite virale acute (A, B, D suprapus pe B, non-A, non-B, E)
-postmedicamentoase: paracetamol, izoniazida, tetraciclina, cocaina etc.
-hepatita autoimuna acuta
-steatoza hepatica acuta din sarcina
-intoxicatia cu ciuperci (Amanita phalloides)
-sindromul Reye
-etc.
Terapia unei insuficiente hepatice acute se face prin masuri suportive. Totusi, mortalitatea în aceste cazuri este foarte mare, de aceea transplantul hepatic reprezinta o solutie terapeutica ideala. Supravietuirea posttransplant la aceste cazuri poate depasi 90%. Singura problema o reprezinta necesitatea gasirii unui donator exact în momentul necesar, ceea ce nu este totdeauna posibil.
Transplantul pentru ciroza alcoolica reprezinta o problema socioeconomica importanta. Av nd în vedere numarul mare de ciroze hepatice alcoolice (mai ales în unele tari cum ar fi Franta, de exemplu), se pune problema morala a ‘‘consumarii ‘‘ unui ficat donat pentru un pacient adictiv (în dauna unui pacient cu ciroza postvirusala). Daca însa pacientul este *sevrat etanolic de peste 6 luni* si testarea psihologica dovedeste soliditatea abstinentei etanolice, pacientul poate fi pus pe o lista de asteptare pentru OLT.
În timpul c t se afla pe lista de asteptare, pacientul cu ciroza alcoolica va fi verificat la domiciliu de asistenta sociala si, chiar, inopinat, prin alcoolurie, pentru un eventual consum nerecunoscut de alcool. În momentul în care pacientul este descoperit cu un consum de alcool, chiar ocazional, va fi scos de pe lista de asteptare pentru OLT.

Costul transplantului hepatic este relativ mare, dar, av nd în vedere ca salveaza vieti si evita costurile suplimentare ale tratarii unor ciroze hepatice complicate, este o optiune terapeutica necesara.
Costul transplantului hepatic difera de la tara la tara si de la un sistem sanitar la altul.
Pretul transplantului se compune din:
-pretul evaluarii pre-tr ansplant
-pretul testelor din orele de dinainte de transplant
-pretul necesar procurarii ficatului de transplantat (sustinerea donatorului aflat în moarte cerebrala, teste speciale necesare pentru donator)
-pretul actului operator de transplant hepatic

-costul spitalizarii pre- si postoperatorii
-costul medicatiei post-tr ansplant (în faza acuta si cronica)
-pretul dispensarizarii cronice post-transplant.
În 1999 s -au efectuat primele transplante hepatice la Spitalul Fundeni din Bucuresti (Prof. Irinel Popescu si echipa). Dupa un început ezitant si rezultate nu foarte încurajatoare, în anul 2001 rata de succes a cazurilor de transplant hepatic a crescut mult, oferind perspective clare pentru transplantul hepatic din Rom nia. Totusi , la ora actuala numarul de donatori cadavru în Romnia este relativ redus, de aceea si numarul de transplante la nivel national este relativ mic. Folosirea unei parti a ficatului donatorului viu (living related transplantation), poate reprezenta o rezolvare a penurie de donatori cadavru în Romania.
Pentru a face fata lipsei de donatori au fost dezvoltate si noi tehnici chirurgicale. Resursele destinate extinderii pool-ului de donatori sunt: utilizarea donatorilor "marginali" (vârsta > 50 ani, pacienți cu steatoza hepatica, markeri pozitivi pentru virusul hepatitic B sau C); tehnica ficatului împartit ("split liver transplantation"); TH de la donator viu; transplantul de hepatocite.
În transplantul cu ficat împartit, un ficat de la cadavru este împartit în doua grefe functionale, lobul drept fiind folosit pentru un receptor adult, iar lobul st ng (segmentele 2, 3 si 4) sau segmentul lateral st ng (segmentele 2 si 3) pentru un adult scund sau un copil. Xenotransplantul reprezinta grefarea unor organe obtinute de la o specie la alte specii. Majoritatea investigatorilor considera porcul drept potential donator pentru om, având în vedere marimea adecvata, posibilitatile practic nelimitate de procurare, precum si abilitatea de a produce grefa prin inginerie genetica . Folosirea clinica a xenografelor nu pare realizabila în acest moment, desi terapia genica a fost capabila sa rezolve rejetul hiperacut. Transplantul de hepatocite are ca scop tratarea bolilor genetic-metabolice (de ex. sindromul Crigler-Najjar), a insuficientei hepatice acute si a complicatiilor cronice ale insuficientei hepatice, ca EH . Hepatocitele pot fi izolate de la mai multe specii (inclusiv de la om), apoi cultivate sau crioprezervate. În momentul de fata, transplantul de hepatocite este considerat o punte p na la efectuarea TH ortotopic.

Identificarea potentialilor donatori
Donatori de organe pot fi persoanele aflate în *statusul de moarte cerebrala* . Este vorba, de obicei, de cazuri cu traumatism cerebral prin accidente rutiere, accidente vasculare cerebrale grave.
Moartea cerebrala se stabileste printr-o serie de teste neurologice complexe si prin lipsa activitatii electrice în mod repetat pe EEG. Echipa care stabileste diagnosticul de moarte cerebrala este diferita de echipa de transplant si este compusa dintr-un neurolog (neurochirurg), un reanimator si eventual un medic legist.
Legislatia româna în vigoare, privind transplantul de organe, reglementeaza ca donarea de organe poate fi facuta doar cu acceptul scris al

apartinatorilor cei mai apropiati. De aici, în multe cazuri, chiar daca ar exista un eventual donator de organe, de multe ori acceptul familiei nu poate fi obtinut.
Serviciul de Terapie Intensiva, unde se gaseste un potential donator, va anunta Centrul de transplant, care începe demersurile pentru un eventual transplant de organe. Dupa stabilirea diagnosticului de moarte cerebrala, se încearca obtinerea de catre *coordonatorul de transplant* (care nu face parte din echipa chirurgicala de transplant), acordului familiei.
Alocarea unui eventual organ pentru transplant se va face în urmatoarea ordine:
-centrul local în primul rând
-centrul zonal apoi
-la nivel national ulterior .
Prioritate la transplant o au :
-insuficienta hepatica acuta;
-ciroza hepatica cu complicatii severe care pun imediat în pericol viata pacientilor;
-ciroza hepatica din clasa Child-Pugh C.

Decizia de compatibilitate
Daca în cazul transplantului renal este necesara o compatibilitate HLA, în *cazul transplantului hepatic este necesara doar o compatibilitate în sistemul ABO.*
O alta necesitate este aceea a compatibilitatii ca dimensiuni a ficatului donat cu talia receptorului. În cazul unui ficat donat mare si un receptor de talie mica, se poate face transplantarea doar a unui lob hepatic (ajustarea chirurgicala a ficatului transplantat).
O varianta de transplant hepatic este " **split liver transplantation"** , care consta în împartirea ficatului în doua (split) si transplantarea la doi receptori (adesea lobul drept la un adult si lobul st ng la un copil).
În ultimul timp, din cauza unui numar tot mai mic de donatori cadavru si a numarului cresc nd de primitori de pe lista de asteptare, a aparut un nou tip de transplant: " **living related transplantation"** (donarea de obicei a lobului hepatic st ng de la un donator viu; este vorba, în genere, de donarea de la un parinte la propriul copil sau între alte rude). Tehnica este rasp ndita în Japonia, unde precepte religioase împiedica transplantul de la cadavru, dar ea se extinde si în Europa si SUA.

Tehnica propriu-zisa a transplantului
În momentul aparitiei unui eventual donator, aflat în starea de moarte cerebrala, si obtinerea acceptului familiei pentru donare, echipa de prelevare se deplaseaza la locul unde se afla donatorul si, în conditii de stricta sterilitate chirurgicala, preleveaza organele decise (pentru care s-a obtinut acceptul familiei). Ficatul prelevat se conserva prin acoperire cu gheata si cu ajutorul unor solutii conservante (solutie Wisconsin). Cu ajutorul unei cutii frigorifice obisnuite, se transporta la locul unde se va

efectua transplantul.
Între timp, echipa de transplant a convocat primitorul si se face o ultima evaluare a acestuia.
Care este rolul **Bancii de organe si** cum este ea organizata? Ea este o structura administrativa care se ocupa cu descoperirea eventualilor donatori (în general, în Serviciile de Terapie intensiva), obtinerea acordului familiei si apoi a transportului organului de donat. În Banca de organe nu exista organe efective, timpul de conservare a ficatului, cordului sau rinichilor fiind de ordinul orelor.
Ficatul poate fi conservat cu solutii conservante (solutie Wisconsin, Euro-Collins) si gheata p na la 12-16 ore. Este ideala o transplantare însa c t mai rapida la locul de transplant, pentru a nu se produce degradarea variabila a ficatului donat.
Echipa de transplant va explanta ficatul primitorului, exist nd o faza ahepatica de c teva minute, c nd se utilizeaza o pompa veno-venoasa de circulatie extracorporeala. Dupa prepararea (eventuala ajustare în dimensiuni) ficatului donat, acesta va fi pus în locul vechiului ficat bolnav (OLT). Reamintim ca, în transplantul hepatic, singura compatibilitate necesara intre donator si primitor, este cea în sistemul ABO, ceea ce face relativ facila alegerea compatibilitatii.
Chirurgical, se vor reface anastomozele vasculare ale venei cave inferioare, ale venei porte si ale arterei hepatice (ultima este cea mai importanta, deoarece o anastomoza nereusita va duce la ischemie si la pierderea ficatului donat); se reface si anastomoza biliara (terminoterminala sau anastomoza coledoco-jejunala).
Durata unei interventiei chirurgicale de transplant hepatic este de 3-7 ore, depinz nd de situatia anatomica locala a receptorului, dar si de experienta echipei chirurgicale.
Dupa interventie, pacientul transplantat ajunge în ATI, unde trebuie respectate conditii de antisepsie riguroasa, pentru a evita infectiile intraspitalicesti la un pacient care va fi imunodeprimat prin terapia posttransplant.
Principalele probleme ce pot aparea posttransplant sunt *rejetul acut si cronic* si *infectiile* (la un pacient imunodeprimat).

Medicatia post -transplant
Administrarea medicatiei post-transplant are ca scop de a evita rejetul acut sau cronic al ficatului transplantat. În general, medicatia standard este formata din:
-Prednisolon;
-Ciclosporina, Tacrolimus (sau mai nou Sirolimus);
- micofenolatului mofetil.
Prednisolonul se administreaza înca din timpul anesteziei, apoi dozele se vor scadea progresiv, de la 300 mg la 20 mg în primele 2 saptam ni. Tranzitia de la imunosupresia de inductie la cea de întretinere începe imediat dupa TH si dureaza mai multe luni.
Ciclosporina se administreaza deja intraoperator, apoi se continua

cu administrare i.v., pentru ca, dupa 3 zile, sa se treaca la administrare orala (Neoral). Doza administrata se va ajusta pe baza nivelului seric (determinarea ciclosporinemiei).
Azatioprina se va administra oral din ziua a-III-a în doza de 1-1,5 mg/kg corp/zi.
Administrarea cronica a acestei medicatii se va face dupa externarea pacientului, const nd în general din administrarea de Prednisolon (20 mg/zi la început, ca dupa c teva luni, sa se scada progresiv, p na la 5-10 mg/zi), Ciclosporina (în doza care sa dea o ciclosporinemie de 100-250 ng/ml) si azatioprina (Imuranul) 1-1,5 mg/kg corp/zi (renunt ndu-se la azatioprina cam la 9 luni post-transplant).

Rejetul post-transplant poate sa fie **acut** sau **cronic.**
Semnele clinice ale **rejetului acut** sunt: astenia, febra, dureri în hipocondrul drept, icterul, iar cele biologice: cresterea transaminazelor, eventual aparitia colestazei. Confirmarea se face prin biopsie hepatica.
Terapia rejetului acut se face cu doze mari de prednisolon i.v. (500mg/zi), iar în cazul lipsei de raspuns, cu OKT3, cu globuline antitimocite (ATGAM) sau cu micofenolat mofetil.
Unele studii au aratat ca tratarea post-transplant a pacientilor cu Tacrolimus în loc de Ciclosporina reduce numarul cazurilor de rejet.
Rejetul cronic apare mult mai insidios si se manifesta de obicei la mai mult de 6 luni post-transplant. Cauzele pot fi o dozare inadecvata a medicatiei imunosupresoare, ischemia hepatica prin tromboza partiala a arterei hepatice, infectia cu virus citomegalic. Confirmarea diagnostica se face prin biopsie hepatica.
Pacientul trebuie informat întotdeauna înaintea transplantului asupra faptului ca va trebui sa ia toata viata medicatie imunosupresoare. Desi azatioprina se poate scoate dupa aprox. 9 luni, iar, la unele cazuri, cu evolutie favorabila si Prednisolonul, totusi administrarea ciclosporinei (sau a tacrolimusului) va fi continuata toata viata.

Infectiile post -transplant reprezinta o alta problema serioasa, deoarece pot compromite întregul efort al echipei de transplant.
Fiind vorba de un pacient puternic imunosupresat, pot aparea infectii bacteriene sau virale.
Pentru *infectiile bacteriene* , se vor lua masuri severe de igiena post-transplant, iar în caz de aparitie vor fi tratate cu doze adecvate de antibiotice (de preferinta dupa antibiograma). În absenta unei profilaxii antivirale, poate aparea reactivarea în primele saptam ni post-transplant *a infectiei herpetice* (orala sau genitala), care se trateaza cu Aciclovir oral, *a infectiei cu Cytomegalovirus* (de obicei, se face profilaxia post-transplant cu Ganciclovir), sau cu *varicella-zoster virus* . *Infectiile fungice* pot aparea si ele la pacienti imunodeprimati si sunt destul de dificil de tratat (Amphotericina B).
La pacientii transplantati pentru o hepatopatie virala B (în special

formele replicative Atg HBe+ sau DNA-HBV +), în absenta unei profilaxii adecvate, infectarea ficatului grefat este regula. Evitarea acestei infectii se face prin administrarea de imunoglobuline anti HBs (HBIG), încep nd din faza ahepatica a transplantului si continu ndu-se apoi la longue. În ultimul timp, se încearca combinarea acestor imunoglobuline cu un agent antiviral (lamivudina), care este mai ieftin si mai accesibil si care va continua apoi terapia singur dupa prima luna post-transplant.
Post-transplant, vaccinarile cu virusuri vii (chiar atenuate) vor fi contraindicate. Celelalte vaccinari pot fi administrate. Vaccinarea antigripala anuala este recomandata pacientilor transplantati.

Alte complicatii posibile ce pot aparea la pacientii transplantati sunt :
-complicatiile vasculare
-complicatiile biliare.
Complicatiile vasculare sunt reprezentate de ischemia hepatica, în caz de anastomoza vasculara (hepatico-hepatica) inadecvata, sau în caz de tromboza a arterei hepatice. Aceste complicatii vasculare necorectate rapid (angioplastie sau chirurgie) vor duce la pierderea grefei, necesit nd retransplantarea.
Complicatiile biliare sunt reprezentate de stenozarea anastomozei biliare termino-terminale si necesita rezolvare endoscopica (dilatarea stenozei prin ERCP) sau chirurgicala. Rata de complicatii biliare posttransplant poate merge de la 5 la 30%, depinz nd de experienta echipei chirurgicale si de anatomia locala în momentul transplantului.
În încheiere, reamintim ca supravietuirea post-transplant hepatic, în centre cu experienta, este de aproximativ 90% la un an si de 80-85% la 5 ani, cu o calitate a vietii buna si cu niste costuri acceptabile (daca, g ndim la economia pe care o facem, evit nd tratarea multiplelor complicatii grave ale cirozei avansate).
Educatia medicala si civica, ce are ca scop cresterea numarului de donatori, aparitia unor noi tehnici de transplant (living related transplantation) vor permite salvarea unui numar tot mai mare de pacienti cu ciroza, aflati în faza terminala a bolii.