

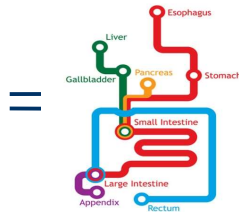


Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

Disciplina de Fiziopatologie

FIZIOPATOLOGIE

MEDICINĂ anul III



FIZIOPATOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

1. Afecțiunile esofagiene și gastrice
2. Afecțiunile glandelor anexe
3. Afecțiunile intestinale

2022

1

PLANUL CURSULUI

1. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR HEPATICE

A. Metabolismul PIGMENȚILOR BILIARI – Scurt rapel fiziologic

b. Icterele

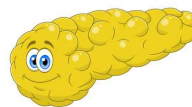
b. Ciroza HEPATICĂ



2. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR PANCREASULUI EXOCRIN

A. Pancreatita ACUTĂ

B. Pancreatita CRONICĂ



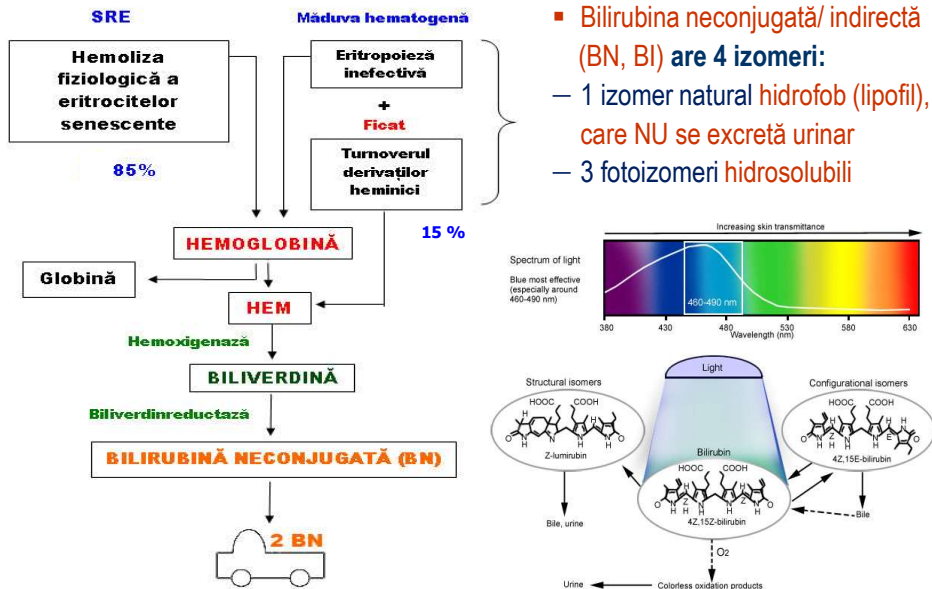
3. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR COLECISTULUI

A. Litiaza BILIARĂ



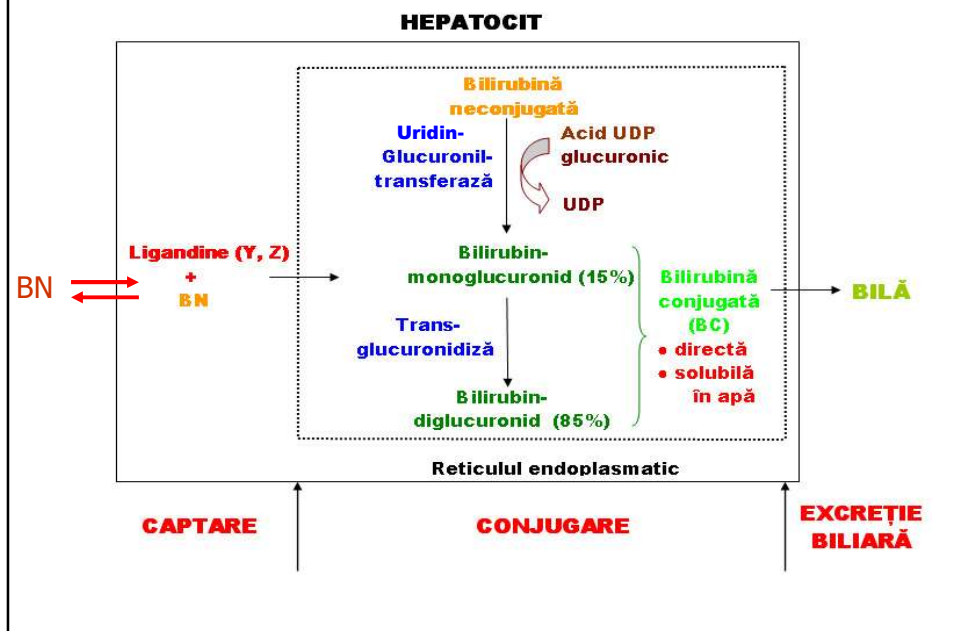
2

SINTEZA PIGMENȚILOR BILIARI – Scurt rapel fiziologic



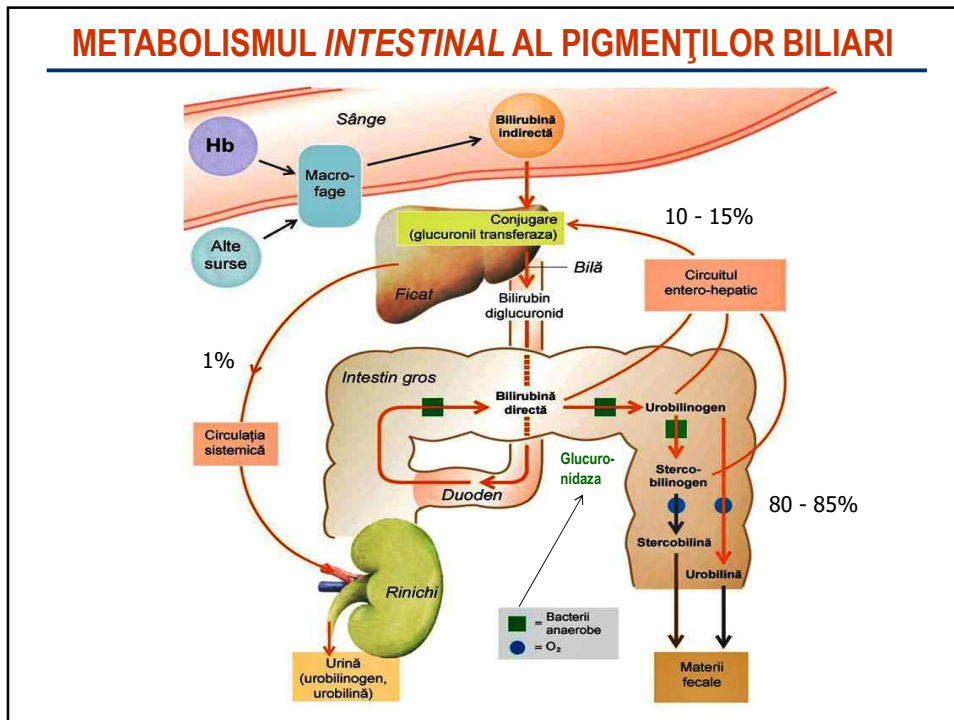
3

METABOLISMUL HEPATIC AL PIGMENȚILOR BILIARI



4

METABOLISMUL INTESTINAL AL PIGMENȚILOR BILIARI



5

ICTERELE – Definiție, clasificare

- **Definiție:** pigmentarea galbenă a sclerelor și tegumentelor determinată de acumularea de bilirubină în țesuturi în condițiile unei hiperbilirubinemii > 2,5 - 3 mg/dL



- **Valori normale**
BT = 0,3 - 1 mg/dL
BC (BD) = 0,1 - 0,3 mg/dL

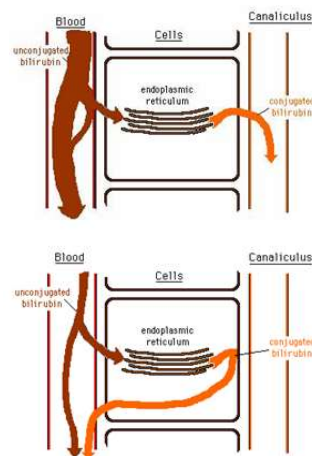
▪ Clasificare:

A. Ictere prin hiperbilirubinemie NECONJUGATĂ

- Creșterea **producției** BN
- Scăderea **captării** BN
- Scăderea **conjugării** BN

B. Ictere prin hiperbilirubinemie CONJUGATĂ

- Scăderea **excreției** BC



6

ICTERELE – Clasificare

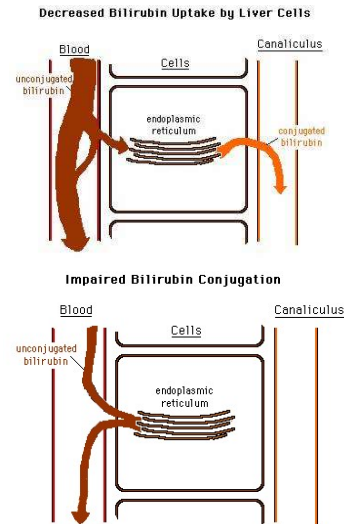
I. Ictere prin hiperbilirubinemie predominant NECONJUGATĂ = ACOLURICE

A. Ictere prin creșterea producției BN

1. Icterul hemolitic
2. Icterul nuclear

B. Ictere prin scăderea conjugării BN

1. Deficitul **primar** de conjugare:
 - a. Sindromul Gilbert
 - b. Sindromul Crigler-Najjar
2. Deficitul **secundar** de conjugare:
 - a. Icterul neonatal
 - b. Deficitul dobândit de uridin-glucuronil-transferază (UGT)



7

A. Ictere prin CREȘTEREA PRODUCȚIEI de BN

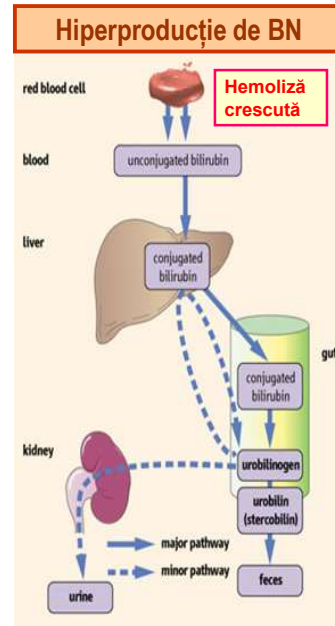
1. Icterul HEMOLITIC (prehepatic)

▪ Cauze:

- Hemoliza **intravasculară**: anemii hemolitice - siclemia, talasemia, imune (Ac antieritrocitari), accidentele transfuzionale
- Hemoliza **extravasculară**: a. hemolitice prin defecte membr./enz., resorbția hematoamelor
- Eritropoieza **ineficientă**: anemia pernicioasă, talasemii

▪ Caracteristici:

- ① Capacitatea de conjugare/excreție depășită
→ Hiperbilirubinemie **NECONJUGATĂ**
- ② **Absența bilirubinuriei** - icter acoloric
- ③ Creșterea **stercobilinogenului**
→ pleiocromia materiilor fecale
- ④ Creșterea **Ubg urinar** → urobilinogenurie ↑



8

B. Ictere prin CREȘTEREA PRODUCȚIEI de BN (cont.)

2. Icterul NUCLEAR (KERNICTERUS)

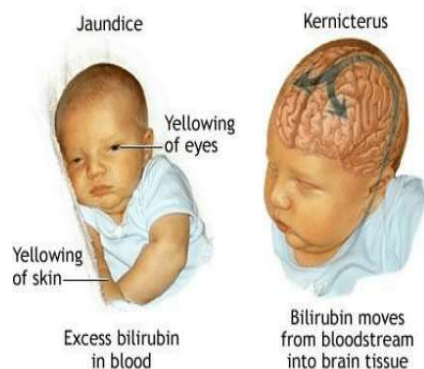
- **Cauză:** incompatibilitatea Rh mamă -făt
→ eritroblastoză fetală
- **Caracteristici:**

① Hiperbilirubinemie NECONJUGATĂ

- > 20 mg% prin 2 mecanisme:
- creșterea producției (hemoliză ↑)
 - scăderea captării/conjugării hepatice

② Depozitare la nivelul sistemului nervos

- leziuni mit & inhibiția creșterii n./dendr.
- encefalopatie acută și cronică



Tratament: fototerapie cu lumină albastră ($\lambda=460-490$ nm) → generarea fotoizomerilor hidrosolubili ai BN → excreție urinară/biliară **FĂRĂ** conjugare prealabilă

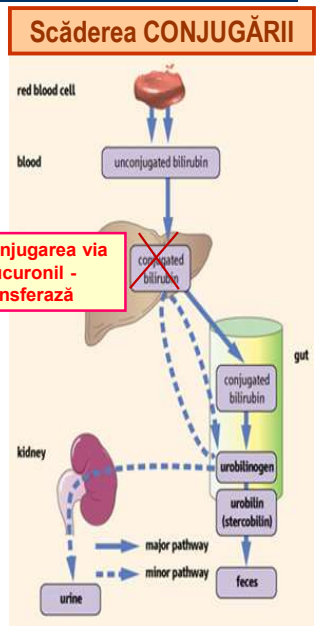
9

B. Ictere prin SCĂDEREA CONJUGĂRII BN

1. Deficitul PRIMAR de conjugare:

a. Sindromul GILBERT

- cea mai frecventă formă familială de hiperBN
- patogeneză : ↓ activității UGT prin mutații ale genei UGT
- manifestări:
 - asimptomatică, detectată ocazional
 - ⇒ HIPER BN ușoară (< 6 mg/dL)
 - episoade de icter benign, **intermitent** decl. de:
 - infecții virale
 - medicamente, alcool
 - stress
 - efort fizic
 - deshidratare



10

B. Ictere prin SCĂDEREA CONJUGĂRII BN (cont.)

b. Sindromul Crigler-Najjar

- **Tip I (letal):** deficit **total de uridin-glucuronil-transferază (UGT)** ⇒ hiperbilirubinemie severă (> 20 mg%) și deces prin icter nuclear
- **Tip II (non-letal):** deficit **parțial de UGT** ⇒ hiperbilirubinemie moderată (7 – 20 mg%) ce răspunde la inducția enzimatică cu fenobarbital

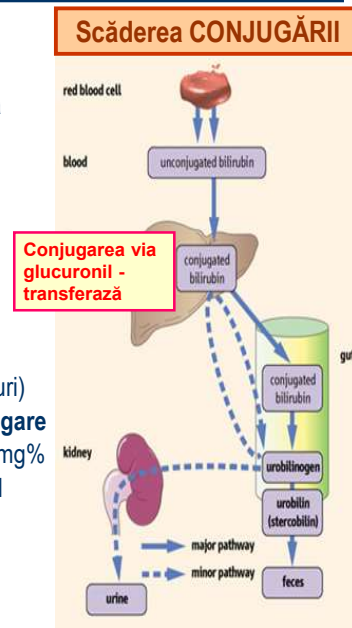
2. Deficitul SECUNDAR de conjugare:

a. Icterul NEONATAL

- icter fiziologic **tranzitor** (debut la 48 de ore după naștere → dispăre după 7-10 zile (21 zile, prematuri)
- asociază: **hemoliza fiziologică + deficit de conjugare**
- **hiperbilirubinemie neconjugată moderată** < 12 mg% ce răspunde la inducția enzimatică cu fenobarbital

b. Deficitul DOBÂNDIT de glucuronil-transferază

- **Inhibiția MEDICAMENTOASĂ:** ex, cloramfenicol
- **Icterul DE ALĂPTARE:** 3,20-pregnandiolum din laptele matern inhibă glucuronil-transferaza



11

ICTERELE – Clasificare

I. Ictere prin hiperbilirubinemie predominant NECONJUGATĂ

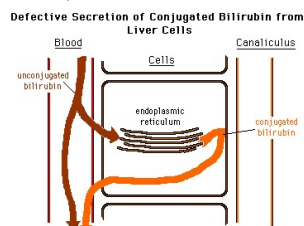
II. Ictere prin hiperbilirubinemie predominant CONJUGATĂ = COLURICE

A. Ictere prin scăderea PRIMARĂ a funcției de excreție

1. **Sindromul Dubin-Johnson**
2. **Sindromul Rotor**
3. **Icterul recurent de sarcină**

B. Ictere prin scăderea SECUNDARĂ a funcției de excreție

1. **Icterul hepatocelular (colestaza intrahepatică)**
2. **Icterul mecanic (colestaza extrahepatică)**

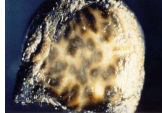


12

A. Ictere prin SCĂDEREA PRIMARĂ a EXCREȚIEI BC

1. Sindromul Dubin-Johnson

- defect al genei proteinei canal **MRP2**
- icter **cronic** asimptomatic
- ⇒ **hiperbilirubinemie predominant conjugată**
- ficat **pigmentat** la biopsie

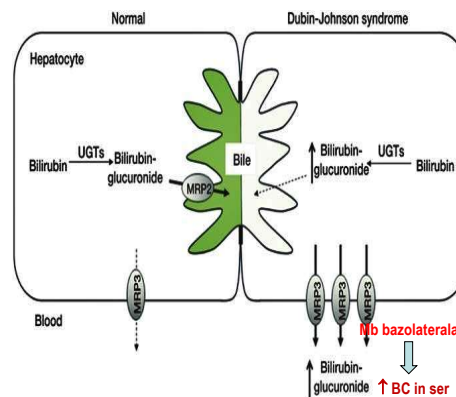


2. Sindromul Rotor

- defect primar de **excreție a BC (?)**
- ⇒ **hiperbilirubinemie predominant conjug.**
- icter **cronic** asimptomatic
- ficat **nepigmentat** (histologic N)

3. Icterul recurent din SARCINĂ

- hipersensibilitate genetică față de excesul de estrogeni și progesteron cu:**
- hiperbilirubinemie ușoară (2-6 mg%) ⇒ icter și prurit**
- ± **colestază intrahepatică** în trim. III de sarcină ⇒ ↑ **FAL** și a colesterolului



MRP2 = Multidrug Resistance-Related Protein 2
cu rol de transport al BC în bilă

UGT = uridin-glucuronil-transferază

13

B. Ictere prin SCĂDEREA SECUNDARĂ a EXCREȚIEI BC

1. ICTERUL HEPATOCELULAR (colestaza intrahepatică)

- Cauze:**
 - hepatitele acute virale/toxice/etanolică
 - NAFLD și NASH
 - ciroza hepatică (decompensată)
 - afecțiuni colestactice/infiltrative
 - șocul septic

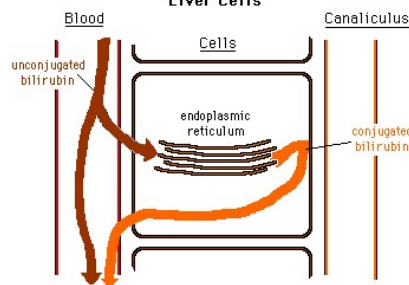
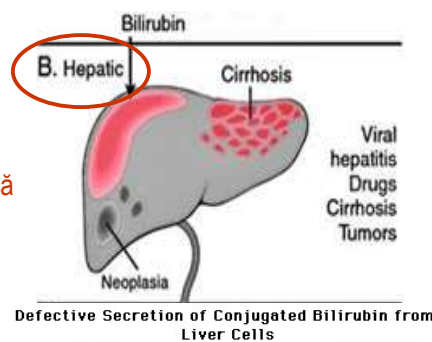
Mecanisme PATOGENICE:

① Defectul major:

- scăderea **EXCREȚIEI BC** în canaliculele biliare

② Defecte secundare:

- scăderea captării și conjugării BN



14

B. Ictere prin SCĂDEREA SECUNDARĂ a EXCREȚIEI BC (cont.)

1. ICTERUL HEPATOCELULAR

(colestaza intrahepatică) – cont.

▪ Caracteristici:

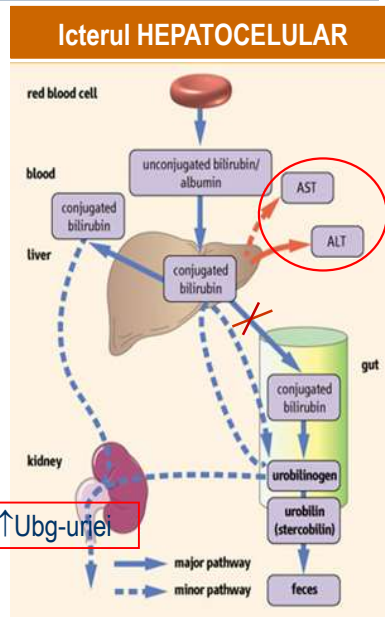
① Hiperbilirubinemie MIXTĂ, predominant CONJUGATĂ

② Prezența bilirubinuriei (icter coloric)

③ Stercobilinogen intestinal N/reduc → materii fecale N/decolorate

④ Pe fondul deficitului funcției de EXCREȚIE → este alterat circuitul entero-hepatic al Ubg, care nu va mai fi excretat cu bila în intestin, trece în circulația generală și este eliminat în urină: **urobilinogenurie** ↑

⑤ **Sindrom de HEPATOCITOLIZĂ:** → creșterea nivelului seric al transaminazelor (ASAT, ALAT) și LDH



15

B. Ictere prin SCĂDEREA SECUNDARĂ a EXCREȚIEI BC (cont.)

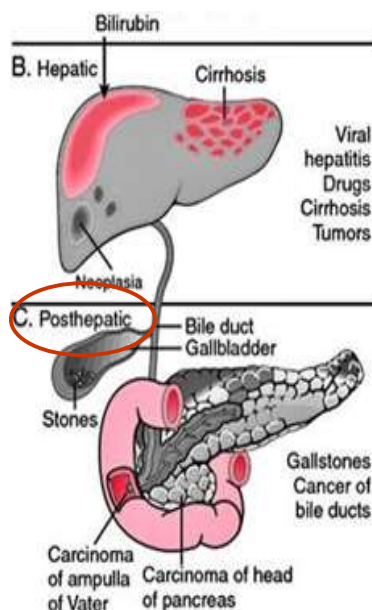
2. ICTERUL MECANIC / OBSTRUCTIV (colestaza extrahepatică)

▪ Cauze:

- litiaza biliară sau coledociană
- cc. cap de pancreas, colangioc.
- stricturile coledocului
- pancreatită acută/cronică

▪ Mecanisme PATOGENICE:

- ① regurgitarea bilei din canaliculele biliare în capilarele sinusoide
- ② scăderea/absența excreției BC în intestin



16

B. Ictere prin SCĂDEREA SECUNDARĂ a EXCREȚIEI BC (cont.)

2. ICTERUL MECANIC/OBSTRUCTIV – cont. (colestaza extrahepatică)

▪ Caracteristici:

① Hiperbilirubinemie predominant **CONJUGATĂ**

② **Prezența bilirubinuriei** (icter coloric)

③ **Stercobilinogen** intestinal scăzut/absent

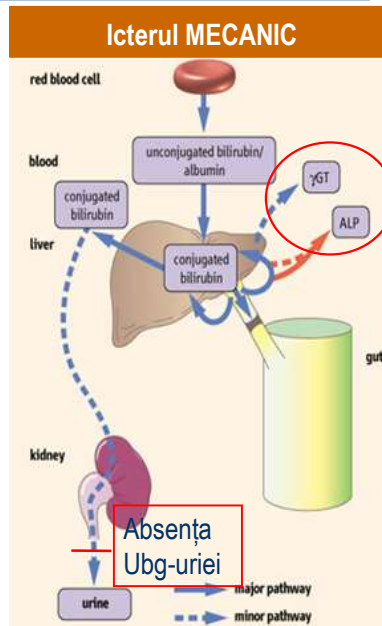
→ **materii fecale decolorate**

④ **ABSENȚA urobilinogenuriei**

⑤ **Sindrom de COLESTAZĂ:**

– nivel seric ↑: γ -GT, FAL, 5'-nucleotidaza
colest., săruri biliare (prurit)

– malabsorbție de: **lipide** cu steatoee
vitamine liposolubile ⇒
↑ PT și sdr. hemoragipar



17

PLANUL CURSULUI

1. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR HEPATICE

a. Icterele

b. **Ciroza HEPATICĂ**

c. Hipertensiunea PORTALĂ

d. Sindromul HEPATO-RENAL



2. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR PANCREASULUI EXOCRIN

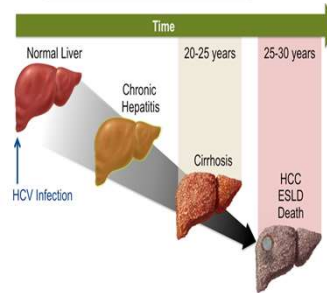
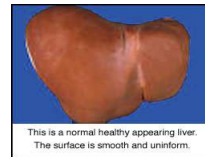
a. Pancreatita ACUTĂ

b. Pancreatita CRONICĂ

18

CIROZA HEPATICĂ – Definiție, etiologie

- **Definiție:** alterarea **irreversibilă** a citoarhitecturii hepatice, caracterizată prin:
 1. **NECROZA/APOPTOZA** hepatocitelor
 2. **FIBROZĂ hepatică DIFUZĂ** ⇨ **elementul PRIMORDIAL** pentru diagnostic
 3. **REGENERARE NODULARĂ compensatorie**
 4. **Distorsionarea vascularizației** ⇨ **HT PORTALĂ**
- **Etiologie: stadiul final al bolilor hepatice cronice:**
 - Hepatita **ETANOLICĂ (ALCOOLISMUL cronic !)**
 - **Hepatitele cronice virale (C, B + D)**
 - **Steatohepatita non-alcoolică (NASH) + NAFLD**
 - **Obstrucția biliară cronică** ⇒ **ciroza BILIARĂ**
 - **Congestia venoasă:** IC dr., pericardita constrictivă ⇒ **ciroza CARDIACĂ**
 - **Cauze metabolice:** hemocromatoza, b. Wilson
 - **Cauze toxice/medicamentoase:** MTX, amiodarona

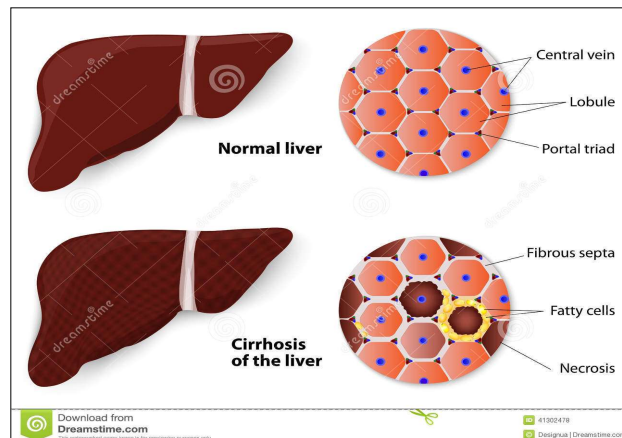


19

CIROZA HEPATICĂ – Patogeneză (1)

1. Necroza HEPATOCITELOR

- are loc sub acțiunea **factorilor toxici (alcool), virali, imunologici**, fiind consecința:
 - **leziunilor mitocondriale hepatocitare** ⇒ deficit de ATP
 - **stress-ului oxidativ crescut** ⇒ peroxidarea lipidelor din structurile celulare



20

CIROZA HEPATICĂ – Patogeneză (2)

2. Fibroza HEPATICĂ DIFUZĂ

- N, sinteza matricei e.c este realizată de hepatocite
Patol., eliberarea ↑ de SRO și necroza hepat. det:

Activarea celulelor Kupffer

Toxinele

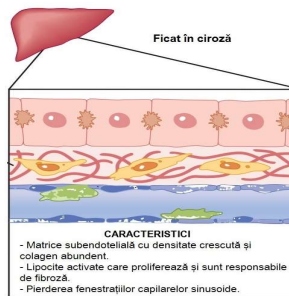
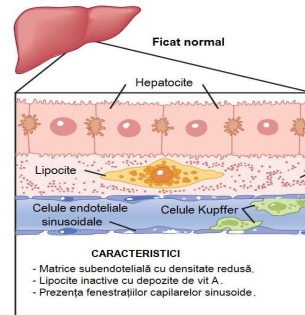
Citokine: $TNF-\alpha$, IL-1 & chemokine
 Factori de creștere: $TGF-\beta$, PDGF

det.
 direct

Activarea & proliferarea celulelor stelate
 (N, lipocite cu rol de depozit pt vit.A)

MIOFIBROBLAȘTI activi

Sinteză de COLAGEN & FIBROZĂ hepatică

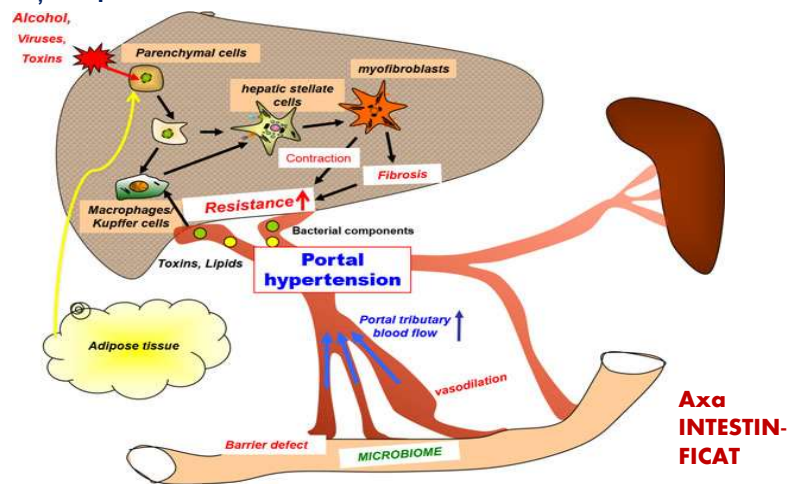


21

CIROZA HEPATICĂ – Patogeneză (3)

2. Fibroza HEPATICĂ - consecințele activării miofibroblaștilor sunt:

1. Sinteză ↑ de colagen = **FIBROZĂ hepatică** cu remodelarea matricei e.c.
2. Efect chemotactic pt. cel. inflam. = **INFLAMAȚIE CR.** cu pusee de activare
3. Contrakția capilarelor sinusoidale = Sdr. de **HIPERTENSIUNE PORTALĂ**



22

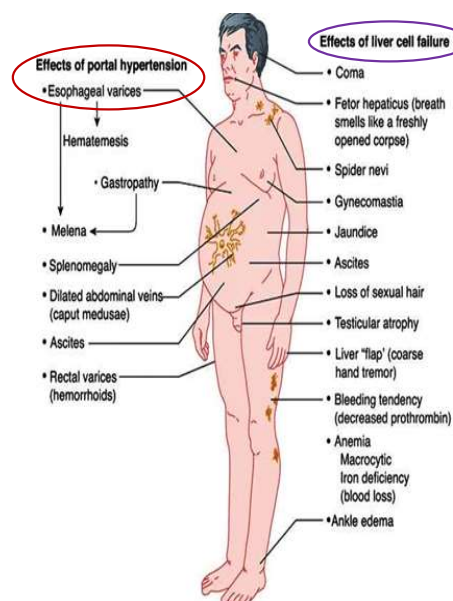
CIROZA HEPATICĂ – Patogeneză (4)

3. Regenerarea NODULARĂ

- apariția de noduli parenchimoși alcătuiți din hepatocite indemne care proliferază (înconjurate de fibroză):
 - ≤ 3 mm (*micronoduli*)
 - > 3 mm (*macronoduli*)

4. Dezorganizarea ARHITECTURII LOBULARE și VASCULARE a ficatului cu 2 consecințe:

- a. disfuncția hepatocelulară prin irigarea deficitară a hepatocitelor sănătoase
- b. hipertensiunea portală prin alterarea vascularizației hepatice



Manifestări clinice → a se vedea Semiologie

23

CIROZA HEPATICĂ – Patogeneză (5)

5. Implicarea AXEI INTESTIN-FICAT:

Cauze:

–staza în circulația porta compromiterea funcției de barieră a intestinului cu translocarea bacteriilor și a componentelor bacteriene (LPZ) la nivel hepatic via circulația portă ⇨ **perpetuarea INFLAMAȚIEI CRONICE și a procesului de FIBROZĂ HEPATICĂ** (via receptorii hepatici pt. LPZ de tip Toll (lipopolysaccharide-Toll-like receptor 4 LPS - TLR4)

–staza la nivelul microcirculației ⇨ **GASTROPATIA și COLOPATIA portală** (hemoragii punctiforme, eroziuni paretale cu risc de sângerare)

Consecințe:

- progresiunea bolilor hepatice cronice
- apariția complicațiilor în ciroză

24

24

PLANUL CURSULUI

1. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR HEPATICE

- a. Icterele
- b. **Ciroza HEPATICĂ**
- c. **Hipertensiunea PORTALĂ**
- d. **Sindromul HEPATO-RENAL**



2. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR PANCREASULUI EXOCRIN

- a. **Pancreatita ACUTĂ**
- b. **Pancreatita CRONICĂ**

25

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ – Definiție, Etiologie

- **Definiție:** creșterea presiunii în vena portă > 10 mmHg
- **Cauză:** creșterea rezistenței la fluxul sanguin portal secundară unui proces obstructiv

▪ Etiologie - sediul OBSTRUCȚIEI:

① Presinusoidal (prehepatic)

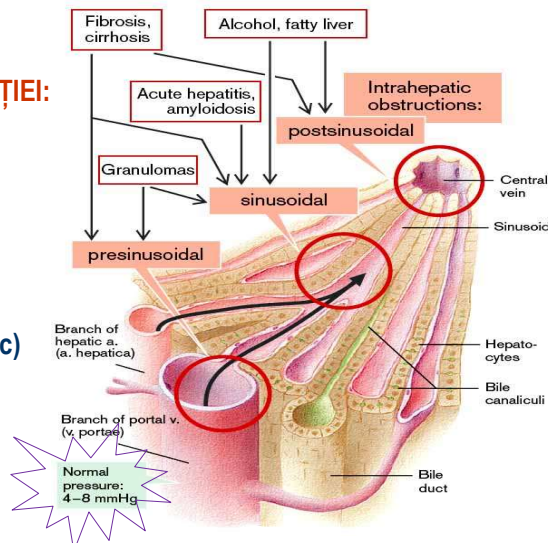
- Tromboza venei porte
(anomalii cong., f. V Leiden)

② Sinusoidal (hepatic)

- **Ciroza hepatică**

③ Postsinusoidal (posthepatic)

- Tromboza venelor cave
- Pericardita constrictivă
- IC dreaptă (ciroza cardiacă)



26

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ – Patogeneza, consecinte

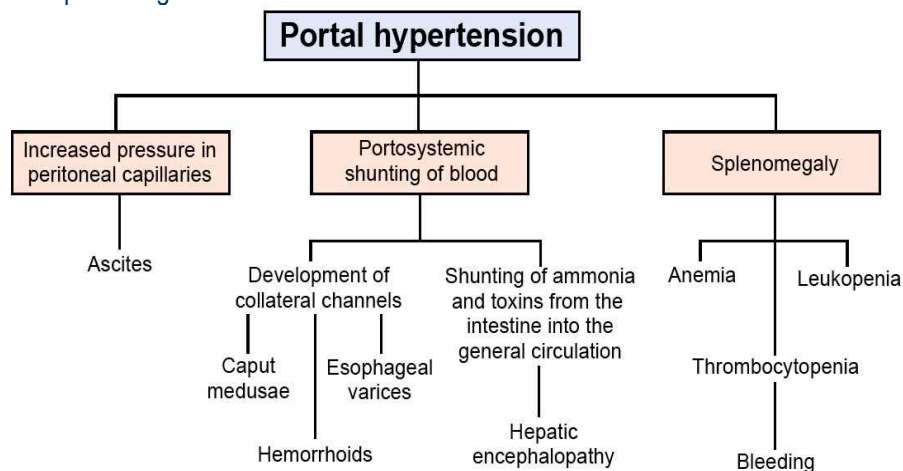
MECANISME PATOGENICE	CONSECINTE
Componenta MECANICA Distorsiunea vasculară hepatică prin: <ul style="list-style-type: none"> ▪capilarizarea și stenozarea sinusoidelor ▪fibroza și compresiunea venei centrolobulare prin benzi de fibroză și noduli de regenerare 	➤ dezvoltarea circulației colaterale/deschiderea anastomozelor portosistemice
Componenta DINAMICA Vasoconstricția intrahepatică prin: <ul style="list-style-type: none"> ▪contractia musculaturii netede arteriolare ▪contractia celulelor stelate activate și a miofibroblaștilor ▪alterarea echilibrului substanțe vasodilatatoare (NO, prostaglandine) - vasoconstrictoare (endotelină, Ang II, vasopresină) cu predominanța vasoconstricției 	➤ instalarea circulației hiperdinamice (produsă de oxidul nitric, canabinoizi și glucagon) cu vasodilatație periferică și splanhnică

27

27

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ – Manifestări (1)

- I. Dezvoltarea circulației colaterale (șunturile porto-cave)
- II. Ascita
- III. Encefalopatia hepatică
- IV. Splenomegalia



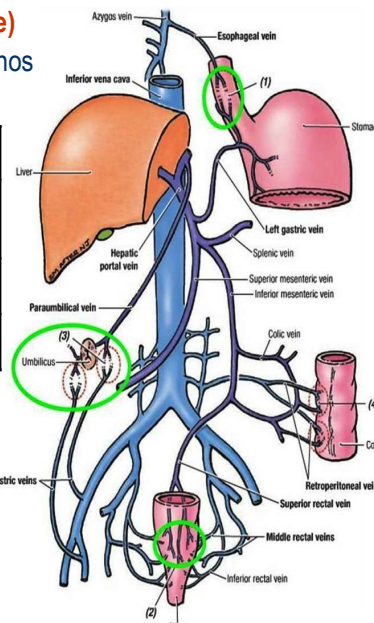
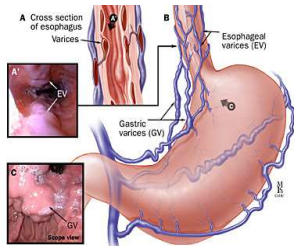
28

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ – Manifestări (2)

I. Dezv. CIRC. COLATERALE (șunturi porto-cave)

- **Rol:** drenajul sg. din sist. venos port → sist. venos cav pt. ocolirea obstacolului hepatic

Regiune	Consecința	Sistem PORT	Sistem CAV
Esofagiana	Varice esofagiene: risc de HDS!	Ramuri esofag. ale v. gastr. stg.	Ram. esofag. ale v. azygos
Rectala	Hemoroizi	V. rectala sup. din v. mez. inf.	V. rectala mijl & inf.
Paraombilicala	Cap de meduza	Vene paraombilicale	V. epigastrice superf.



29

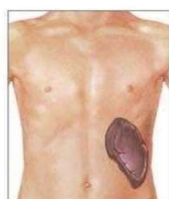
HIPERTENSIUNEA PORTALĂ – Manifestări (3)

II. Splenomegalia și hipersplenismul

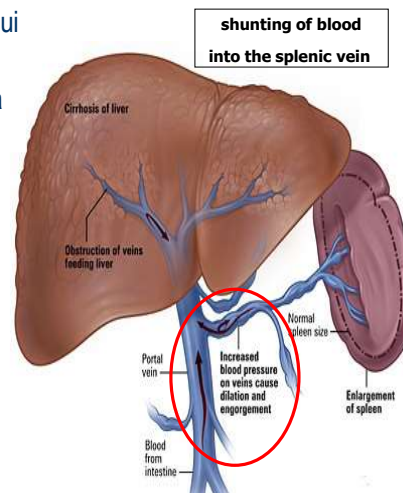
- **Mecanism:** mărirea de volum a splinei prin:
 - *congestie cronică* ⇒ creșterea volumului de sânge
 - *fibroză splenică* ⇒ consistență crescută
 - *sideroză splenică*
- **Consecință: hipersplenism** cu:
 - *trombocitopenie, anemie*
 - *pancitopenie (rar)*



Normal spleen



Splenomegaly



30

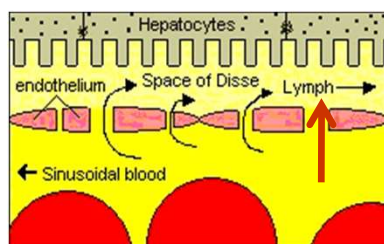
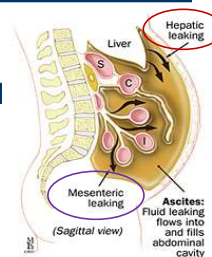
HIPERTENSIUNEA PORTALĂ – Manifestări (4)

III. Ascita

- **Definiție:** acumularea excesivă în cavit. peritoneală de lichid bogat în albumine (limfă) dar < 3 g% = **TRANSUDAT**
- **Sediul formării:** capilarele sinusoidale hepatice & mezenterice
- **Mecanisme PATOGENICE:**

a) **LOCALE (hepatice):** dețin **rolul central** în patogeneza ascitei:

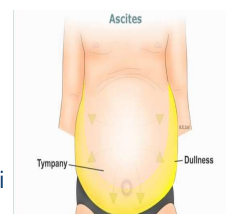
- ↑ presiunii hidrostatice în capilarele sinusoidale ⇒ ↑ **formării limfei la nivelul spațiilor Disse** ⇒ **creșterea fluxului hepatic de limfă** ⇒ **ASCITA**



Producția hepatică de limfă depășește capacitatea de drenaj a canalului toracic

- N: 800 - 1000 ml/zi
- ciroză: 20 l/zi

Lichidul extravazat la niv. cp. mezenterice este sărac în prot. și diluează ascita ⇒ **TRANSUDAT**



31

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ – Manifestări (5)

III. Ascita

b) **Mecanisme SISTEMICE:** dețin un **rol secundar**, contrib. la **agravarea ascitei**

1. HipoALBUMINEMIA

- **Cauze:**
 - pierderea de albumine în lichidul de ascită
 - hemodiluția secundară retenției hidro-saline
 - scăderea sintezei hepatice de albumine
- **Consecință:** **scăderea presiunii oncotice**

2. Vasodilatația SPLAHNICĂ

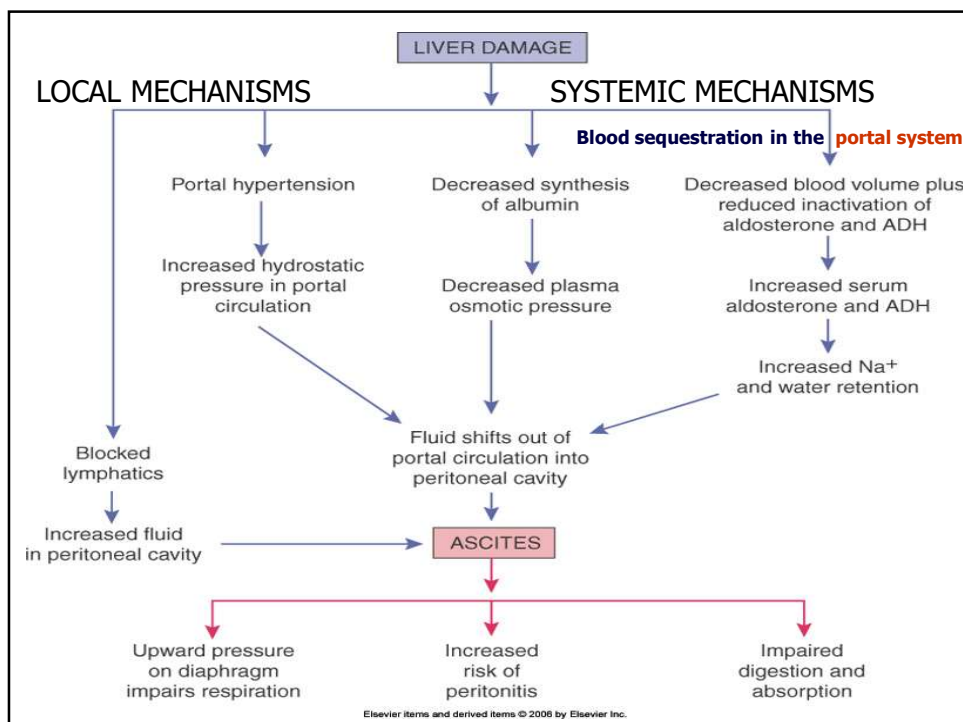
- **Cauză:** mecanism compensator pentru reducerea presiunii în artera hepatică
- **Consecință:** hipoperfuzia renală ⇒ **activarea SRAA + retenție hidrosalină**

3. HiperALDOSTERONISMUL & ADH

- **Cauză:** reducerea degradării hepatice în leziunile hepatice avansate
- **Consecință:** **retenție hidrosalină**



32



33

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ – Manifestări (6)

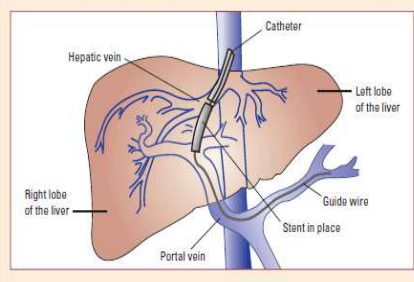
IV. Encefalopatia HEPATICĂ

- **Definiție:** sindrom neuropsihic det. de acumularea la nivelul SNC a subst. toxice în **ciroză** datorită:
 - anastomozelor porto-cave (HTP)
 - intervenției TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)
- !EH acută apare în hepatitele acute fulminante cu insuficiență hepatocelulară**

- **Patogeneză:**
 - alterarea funcției hepatice de detoxifiere pentru **NH₃**
 - **neuroinhibiția cerebrală** mediată de **GABA** (neurotransmițător inhibitor)

How TIPS works

In this radiologic procedure, a catheter is inserted into the jugular vein. Under X-ray guidance, the practitioner then threads and places the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) between the portal and hepatic veins. Once the TIPS is in place, it relieves portal hypertension by allowing blood to flow directly into general circulation.



Substanțele toxice produse la nivel intestinal NU mai sunt metabolizate de către ficat și ajung în circulația sistemică acumulându-se la nivelul SNC ⇒ **EFFECTE TOXICE**

34

IV. ENCEFALOPATIA HEPATICĂ - Toxinele incriminate

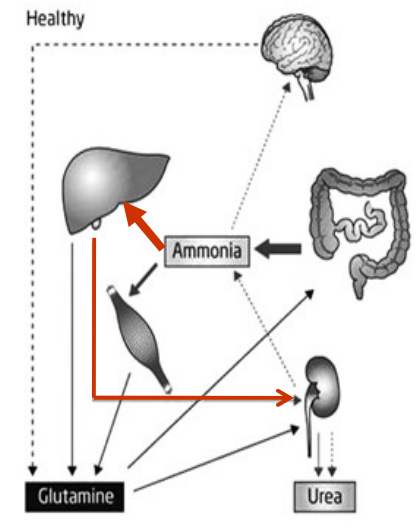
1. Amoniacul – principala toxină

▪ Surse:

- descompunerea intestinală a ureei sub acțiunea ureazei bacteriene
- dezaminarea AA proveniți din **proteinele alimentare și sanguine** (hm. digestive)

▪ Metabolizare NORMALĂ:

- **ficat:** prin transformarea NH_3 în uree (ciclul ureogenetic)
- **rinichi:** NH_3 este eliminat prin procesul de amoniogeneză renală
- **musculatura scheletică & SNC:** prin formarea de **glutamină** - în SN la nivelul **astrocitelor**



35

IV. ENCEFALOPATIA HEPATICĂ - Toxinele incriminate

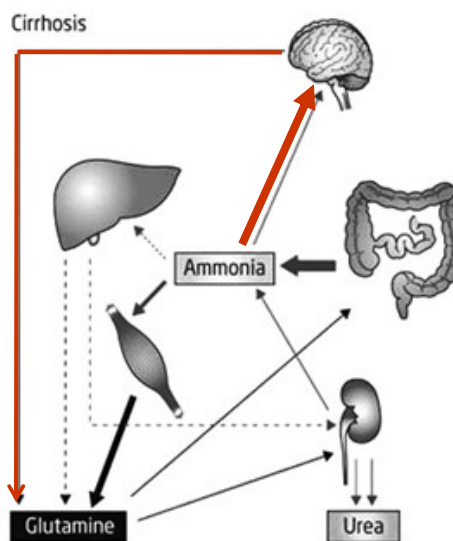
În ENCEFALOPATIA HEPATICĂ:

▪ NU se mai realizează detoxifierea NH_3 în:

- **ficat:** ocolire via shunturile porto-cave + ↓ funcției ureogenetice
- **rinichi:** excr. NH_3 ↓ pe fond de deshidr. & ↑ amoniogeneza renală (hK)
- **mușchi:** musculatura scheletică este atrofiată la cirofici ($\text{TNF}\alpha$, miostatina)

▪ Sarcina de detoxifiere revine în exclusivitate SNC cu:

- ⇒ **deficit energetic**
- ⇒ **generare ↑ de glutamină** ce va dt:
 - leziuni mitocondriale
 - edem cerebral



36

IV. ENCEFALOPATIA HEPATICĂ - Toxine incriminate (cont.)

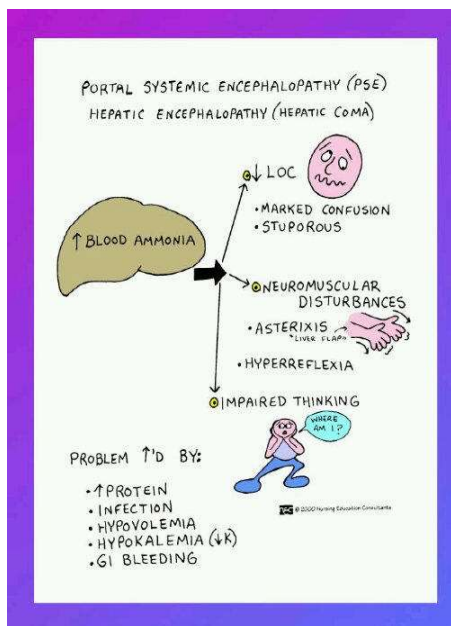
2. **GABA** - acidul gama-amino-butiric – principalul inhibitor al transmiterii sinaptice
3. **Benzodiazepinele endogene** – rolul lor este dovedit de ameliorarea simptomatologiei după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru benzodiazepine (ex., flumazenil)
4. **Mercaptanii**: provin din metionina → "foetorul hepatic" – semn tardiv de IH
5. **Falșii mediatori - octopamina**:
 - se formează prin degradarea bacteriană la nivel intestinal a **aminoacizilor aromatici**
 - alterează transmiterea impulsului nervos la nivelul sinapselor centrale noradrenergice prin scăderea sintezei de NE
6. **Alte toxine**:
 - *Acizi grași liberi*

37

IV. ENCEFALOPATIA HEPATICĂ – Factori precipitanți

Factori PRECIPITANȚI

- ↑ **producției endogene de NH₃** în:
 - *diete hiperproteice*
 - *hemoragii digestive*
- **Constipația** (↑ florei intestinale)
- **Infecțiile** (respiratorii, renale, peritonită bacteriană spontană)
- **Depleția hidro-electrolitică** (diaree, vărsături, paracenteză masivă)
- **Tratamentul intempestiv cu diuretice** (hipovolemie, hipoK)
- **Medicamente care deprimă SNC**
- **Shunturile porto-sistemice chirurgicale (TIPS)**
- **Apariția unui hepatocarcinom**



38

PLANUL CURSULUI

1. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR HEPATICE

- a. Icterele
- b. Ciroza HEPATICĂ
- c. Hipertensiunea PORTALĂ
- d. **Sindromul HEPATO-RENAL**

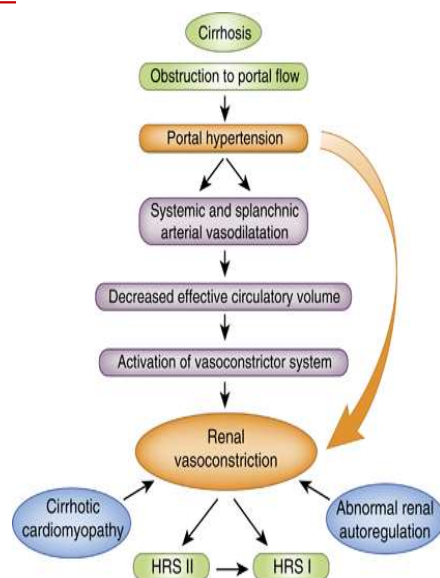
2. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR PANCREASULUI EXOCRIN

- a. Pancreatita ACUTĂ
- b. Pancreatita CRONICĂ

39

Sindromul HEPATO-RENAL – Definiție

- **Definiție:** formă severă de **IRA funcțională** cu debut brusc și prognostic sever pe fond de **VASOCONSTRICȚIE RENALĂ severă**
- **Diagnostic pozitiv:**
 - ✓ pacient cu **ciroza hepatică avansată, hipertensiune portală, icter și ascită**
 - ✓ scăderea FG (creatinină > 1,5 mg/dL)
 - ✓ capacitate de concentrare a urinei pastrata (funcție tubulară normală)
 - ✓ aspect histologic normal al rinichiului la biopsie
 - ✓ absența șocului și a hipovolemiei
 - ✓ absența tratamentului recent cu medicamente nefrotice



40

Sindromul HEPATO-RENAL – Patogeneză

VASOCOSTRICTIA RENALA SEVERA pe fond de rinichi normali este determinată de:

1. V.D. PERIFERICA EXTREMA:

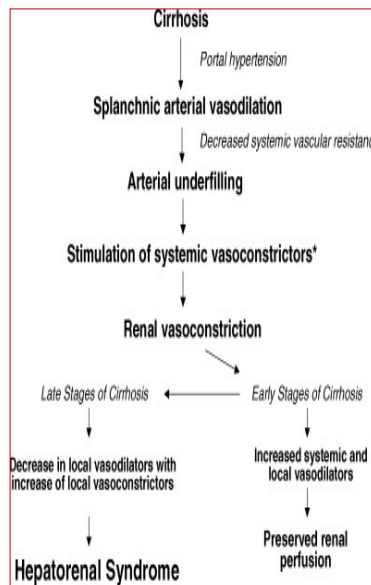
– în prezența shunturilor porto-cave, mediatorii proinflamatori și toxinele bacteriene ajung în circulația sistemică (efect direct și indirect - endotoxinele bacteriene cresc expresia iNOS)

2. SCĂDEREA PERFUZIEI RENALE (agravată de ascită & edemele periferice) ⇨ activarea:

- Sistemului RAA
- SN simpatic
- ADH

3. Scăderea sintezei renale de PROSTAGLANDINE vasodilatatoare

⇨ agravează V.C. renală



41

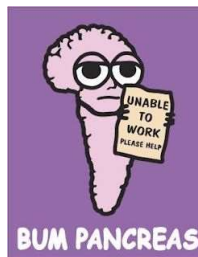
PLANUL CURSULUI

1. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR HEPATICE

- Icterele
- Ciroza HEPATICĂ
- Hipertensiunea PORTALĂ
- Sindromul HEPATO-RENAL

3. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR PANCREASULUI EXOCRIN

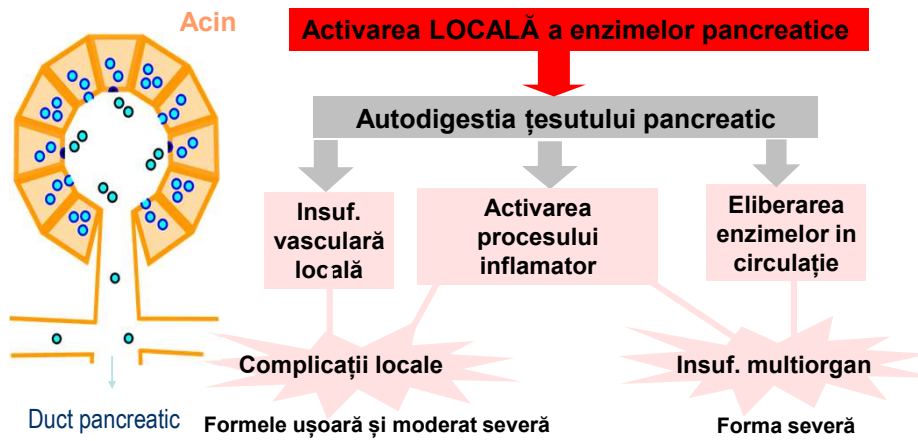
- Pancreatita ACUTĂ
- Pancreatita CRONICĂ



42

PANCREATITA ACUTĂ – Definiție

- **Definiție:** inflamația acută caracterizată prin **autodigestia pancreasului** datorită activării **locale** a enzimelor endogene, manifestată prin forme ușoare și autolimitate sau forme severe, cu necroză pancreatică și peripancreatică extinsă și răspuns inflamator sistemic c



43

PANCREATITA ACUTĂ – Etiologie (1)

1. Litiiza BILIARĂ:

Calculii biliari pot determina:

- **Blocarea sfincterului Oddi la nivelul ampulei Vater**

☞ reflux bilio-pancreatic

☞ bila aduce **lizolecitină** în canalul pancreatic cu efect citotoxic

- **Incompetența sfincterului Oddi**

☞ reflux duodeno-pancreatic

☞ sucul duodenal aduce **enzime proteolitice** în canalul pancreatic

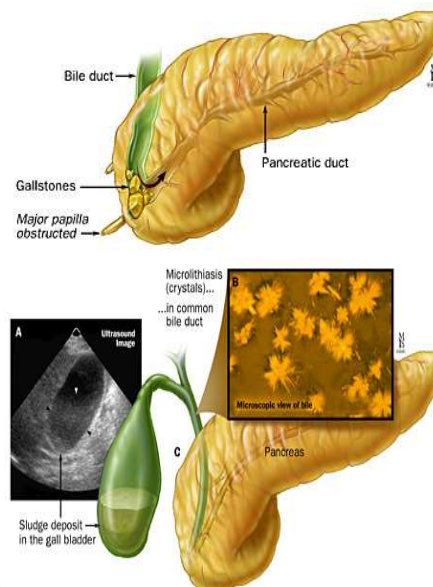
☞ activarea **tripsinogenului**

2. Pancreatită acută IATROGENĂ:

- Post ERCP
- Postintervenții chirurgicale de vecinătate

3. Pancreatită idiopatică

ERCP – Endoscopic Retrograde Colangio-Pancreatography



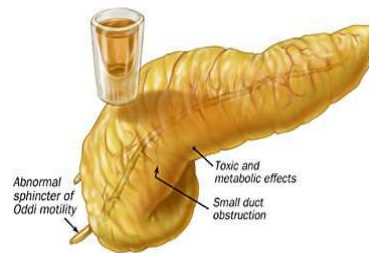
44

PANCREATITA ACUTĂ – Etiologie (2)

4. ALCOOLISMUL:

Ingestia **masivă** de **alcool** determină:

- **Efect toxic direct** ⇒ activarea **tripsinogenului**
- **Scăderea tonusului sfincterului Oddi** ⇒ **reflux duodeno-pancreatic**
- **Stimularea eliberării de secretină/CCK** ⇒ **creșterea secreției pancreatice de zimogeni**



5. INFECȚII virale:

- v.urlian, v. Coxackie B, adenovirusuri, v. Epstein-Barr, HIV

6. Cauze MECANICE:

- tumori, traumatisme pancreatice

- 7. **Medicamente:** imunosupresoare, diuretice tiazidice, sulfonamide

G Gallstones
E Alcohol
T Trauma

S Steroids
M Mumps
A Autoimmune
S Scorpion bite
H Hyperlipidemia
E ERCP
D Drugs



ACUTE PANCREATITIS

ERCP - Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography

45

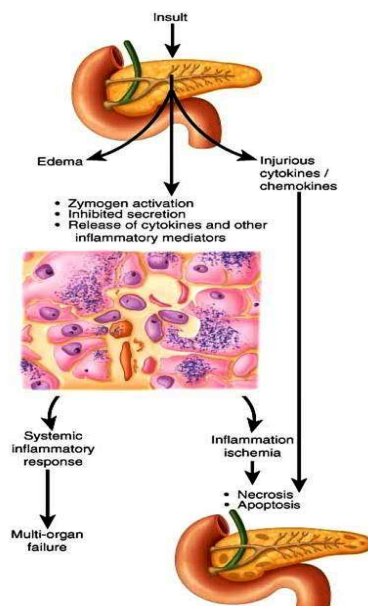
PANCREATITA ACUTĂ – Etiologie (3)

8. Cauze METABOLICE:

- **HiperTRIGLICERIDEMIA (HLP tip I și V):**
- lipaza pancreatică descompune TG în AGL și glicerol ⇒ **AGL au acțiune iritativă locală**
⇒ **inflamația/lezarea mb. acinilor pancreatici** cu eliberarea de noi proenzime
- **HiperCALCEMIA (hiperPTH, mielom) det.:**
- **precipitarea Ca²⁺ cu proteinele** la nivelul ductelor pancreatice cu **obstrucția lor**
- **activarea locală a tripsinogenului în tripsină** cu **autodigestie pancreatică**

6. Cauze VASCULARE:

- **Vasculite:** autoimune (LES, HTA malignă)
- **Hipoxia tisulară din:** șoc, infarct mezenteric



46

PANCREATITA ACUTĂ – Patogeneză (1)

a) Efecte LOCALE:

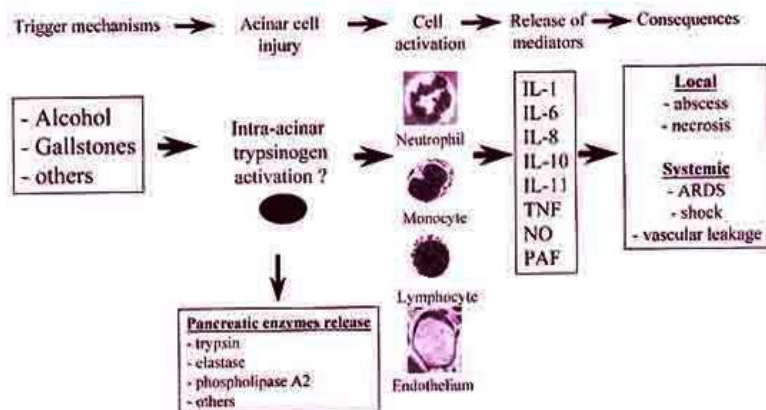
- **Tripsina det. activarea proenzimelor chimotripsinei, elastazei, fosfolipazei**
 1. **Chimotripsina** ⇒ **edem + leziuni vasculare**
 2. **Elastaza** ⇒ digestia elastinei din pereții vasculari cu hemoragii ⇒ **hematom retroperitoneal** ⇒ **pancreatită acută hemoragică**
 3. **Fosfolipaza A₂** ⇒ transformarea **lecitinei** în **lizolecitină** citotoxică ⇒ **necroza celulelor acinare & a țes. adipos vecin = steatonecroza**
 4. **Lipaza pancreatică amplifică** procesul de **autodigestie pancreatică/peripancreatică** ⇒ **pancreatită acută necrotică**
- **Tripsina + chimotripsina** determină **activarea sistemelor:**
 1. **Kininelor și al complementului** ⇒ V.D., hiperpermeabilizare, edem retroperitoneal ⇒ **pancreatita acută edematoasă**
 2. **Coagulării/fibrinolizei** ⇒ **tromboze și hemoragii pancreatice**

47

PANCREATITA ACUTĂ – Patogeneză (2)

b) Efectele SISTEMICE:

- trecerea în circulație a enzimelor activate ⇒ **V.D. sistemică, hipotensiune și șoc hipovolemic**
- eliberarea citokinelor din celulele inflamatorii ⇒ $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, PAF determină: **SRIS & insuficiență multiorgan, ex. insuficiență respiratorie/renală**



48

PLANUL CURSULUI

1. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR HEPATICE

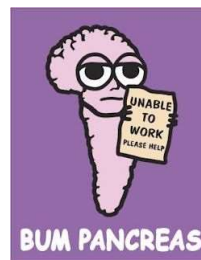
- a. Icterele
- b. Ciroza HEPATICĂ
- c. Hipertensiunea PORTALĂ
- d. Sindromul HEPATO-RENAL

2. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR VEZICII BILIARE

- a. Litiaza BILIARĂ

3. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR PANCREASULUI EXOCRIN

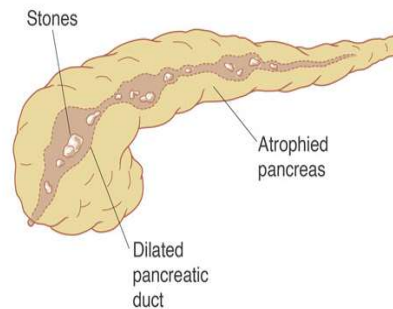
- a. Pancreatita ACUTĂ
- b. Pancreatita CRONICĂ



49

PANCREATITA CRONICĂ – Definiție, cauze

- **Definiție:** inflamația cronică a parenchimului pancreatic cu:
 - distrucția progresivă a acinilor, stenoza și dilatarea ductelor
 - un proces de **fibroscleroză glandulară**→ insuficiența pancreasului exocrin (scăderea secreției de enzime & bicarbonat) tardiv, când masa funcțională pancreatică scade sub 10%.
- **Etiologie:**
 - **Alcoolismul cronic = 80%**
 - **Obstrucția cronică a canalului pancreatic principal/ductelor excretoare (carcinom, chiste, stricturi posttraumatice)**
 - **Boli autoimune (Ac antipancreatici)**
 - **Hipercalcemia (hiperPTH, BCR)**
 - **Fibroza chistică**
 - **Ereditară**



50

PANCREATITA CRONICĂ – Patogeneză

Mecanism patogenic	
	<p>Obstrucția ductelor pancreatice mici prin dopuri proteice deoarece alcoolul determină:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ concentrației de proteine a sucului pancreatic - ↑ concentrației de Ca²⁺ i.c. cu activarea cronică: tripsinogen → tripsină
	<p>Obstrucția ductelor pancreatice MARI prin calculi rezultați prin precipitarea proteinelor în exces cu ionii de Ca²⁺ ⇒ degenerescență fibro-chistică cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dilatarea unor ducte ⇒ chiste ▪ atrofia acinilor și înlocuirea cu țesut fibros
	<p>+ r. inflamatorie cronică declanșată de necroza acinilor pancreatici ⇒ infiltrat cronic cu mononucleare/leucocite activate care secretă factori de creștere ⇒ fibroză difuză periobulară</p>

51

51

PANCREATITA CRONICĂ – Manifestări

1. Insuficiența pancreasului EXOCRIN (parenchimul funcțional ↓ la ~ 10%):

- Deficit de **lipază pancreatică**:
 - ☞ maldigestie/malabsorbție de **lipide** ⇒ **STEATOREE**
- Deficitul de **tripsină**:
 - ☞ maldigestie/malabsorbție de **proteine**:
 - **AZOTOREE**
 - **CREATOREE**
 - hipoalbuminemie + scăderea P_{op} ⇒ **EDEME**
 - ↓ masei musculare ⇒ **EMACIEREA ORGANISMULUI**
 - ☞ malabsorbție de **vitamina B₁₂** ⇒ anemie megaloblastică
- Deficitul de **bicarbonat**:
 - ☞ ↓ pH-ului la nivel duodenal ⇒ ↓ activitatea enzimelor intestinale și pancreatice (pH-ul optim este alcalin)

2. Insuficiența pancreasului ENDOCRIN (distrugerea celulelor insulare)

- ↓ eliberării de insulină
- ↓ toleranței la glucoză sau DZ

52