

III. MORFOPATOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

ESOFAGITA DE REFLUX (BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN)

Refluxul conținutului gastric în esofag este cea mai frecventă cauză a esofagitelor. Deși episoade de reflux gastric pot să apară la indivizi sănătoși, refluxul gastro-esofagian anormal poate cauza manifestări clinice și patologice incluse sub denumirea generică de **boală de reflux gastro-esofagian**. **Esofagita de reflux** se referă la anomaliile histopatologice secundare bolii de reflux gastro-esofagian.

Incidența bolii în populația generală este de 3-4% și poate atinge 10-20% în țările dezvoltate, majoritatea pacienților prezentând forme ușoare și moderate de boală. Principalii factori incriminați în dezvoltarea afecțiunii sunt volumul conținutului gastric refluat, durata expunerii mucoasei esofagiene și eficiența mecanismelor de apărare a esofagului.

Clinic, boala de reflux gastro-esofagian se manifestă prin disfagie și pirozis.

Macroscopic, la nivelul mucoasei esofagiene se remarcă zone hiperemice, edem, eroziuni și ulceratii liniare sau punctiforme, dispuse mai ales în porțiunea inferioară a organului.

Microscopic, epiteliul scuamos esofagian apare hiperplaziat, cu papile alungite și celule bazale hiperplaziate, prezența de eozinofile și granulocite neutrofile intraepitelial, eroziuni/ulceratii ale mucoasei. Refluxul gastro-esofagian cronic poate duce la metaplazia glandulară a epiteliului scuamos esofagian (esofagul Barrett).

ESOFAGUL BARRETT

Esofagul Barrett este o complicație a refluxului gastro-esofagian cronic și constă în înlocuirea epiteliului scuamos stratificat esofagian cu epitelii columnar variat (metaplazie columnară), reprezentat de celule caliciforme, celule mucosecretante similare epiteliului foveolar gastric și celule absorbante intestinale.

Esofagul Barrett este o stare premalignă care implică un risc crescut pentru displazie și adenocarcinom esofagian.

TUMORILE ESOFAGULUI

Tumori benigne

Tumori benigne ale esofagului sunt rare, în general asimptomatice, au de obicei dimensiuni mici și o creștere polipoidă. *Microscopic*, pot fi papiloame scuamoase (unele în relație cu infecția cu HPV) sau adenoame. În submucoasă se pot dezvolta leiomiome.

Tumori maligne

Cele mai frecvente cancere esofagiene sunt **carcinoamele scuamoase**. Apar mai frecvent la bărbați, cu incidență maximă între 60 și 70 de ani. Factorii de mediu implicați sunt: alcoolul, fumatul, unii factori alimentari, băuturile fierbinți, infecția cu HPV, nitrozaminele, expunerea la radiații.

Clinic, cancerul esofagian se manifestă prin disfagie progresivă, scădere în greutate, hematemeză.

Carcinoamele scuamoase se dezvoltă frecvent în treimea inferioară și medie a esofagului. *Macroscopic*, tumorile prezintă aspect vegetant, polipoid sau infiltrativ stenozant. Diseminarea limfatică determină metastaze în limfonodulii regionali, iar metastazele hepatice și pulmonare sunt obișnuite.

Adenocarcinoamele esofagului se dezvoltă adeseori pe fondul esofagului Barrett, incidența lor fiind în creștere. Apar mai frecvent la bărbați cu vârste de 50-60 ani. Factorii de risc sunt similari celor implicați în dezvoltarea carcinoamelor scuamoase.

Majoritatea adenocarcinoamelor esofagiene se dezvoltă în porțiunea inferioară sau la nivelul joncțiunii eso-gastrice și se pot extinde în stomac.

Macroscopic îmbracă aspecte plane, ulcerate sau polipoide. *Microscopic*, adenocarcinoamele pot fi bine, moderat sau slab diferențiate, unele conținând celule mucosecretante în „inel cu pecete”.

Alte tumori maligne ale esofagului, rar întâlnite, sunt: **carcinomul cu celule mici, carcinomul adenoscuamos, carcinomul mucoepidermoid, melanomul malign**.

GASTRITELE

Gastritele, care se definesc ca inflamații ale mucoasei gastrice, pot fi acute sau cronice. În prezent se preferă denumirea de **erozive** pentru

gastritele acute și **non-erozive** pentru gastritele cronice. Cea mai acceptată sistematizare recunoaște următoarele entități:

- gastrite erozive (gastrite acute);
- gastrite non-erozive (gastrite cronice):
 - gastrita autoimună (gastrita de tip A)
 - gastrita infecțioasă (gastrita de tip B)
 - gastrita de reflux (gastropatia reactivă/chimică)
 - gastrita granulomatoasă
 - gastrita eozinofilică
 - gastrita limfocitară
 - gastrita hiperplazică (Ménétrier)
 - altele.

GASTRITELE EROZIVE (GASTRITELE ACUTE)

Gastritele erozive se caracterizează prin prezența, în mucoasa gastrică, a unor arii de necroză și eroziuni care se pot extinde în profunzimea peretelui gastric, ducând la formarea unui ulcer acut.

Ele sunt adeseori asociate cu abuzul de aspirină, antiinflamatoare nesteroidiene sau cu consumul excesiv de alcool. Pot apărea, de asemenea, în urma administrării orale a corticosteroizilor, după ingestie accidentală sau în scop suicidal a substanțelor corozive, în stări de stres, în cazul arsurilor extinse (ulcere Curling), după traumatisme cerebrale, în condițiile unei presiuni intracraniene crescute (ulcere Cushing) etc.

Mecanismul intim prin care condițiile amintite anterior conduc la instalarea gastritei erozive este variat, implicând scăderea secreției de mucus protector (aspirina, corticosteroizii), deficiența sintezei prostaglandinelor (antiinflamatoarele nesteroidiene), tulburarea regenerării epitelului (aspirina), scăderea pH-ului intraepitelial prin alterarea epitelului de suprafață (alcoolul, aspirina), creșterea secreției de suc gastric acid (stresul, traumatismele cerebrale, arsurile extinse) etc.

Simptomele gastritei erozive sunt foarte variate, mergând de la un disconfort abdominal vag, la hemoragii severe sau manifestări clinice de ulcer gastric perforat.

Macroscopic se observă peteșii în diverse zone ale mucoasei gastrice și eroziuni care se conturează ca mici lipsuri de substanță, cu diametrul de 1 - 25 mm ce interesează, de obicei, porțiunile superficiale ale mucoasei. Procesul de necroză se poate extinde uneori până la nivelul seroasei. *Microscopic*, aceste leziuni se însoțesc de extravazate hematice și infiltrat inflamator, mai întâi granulocitar, iar apoi mononuclear.

Vindecarea este de obicei completă, în câteva zile sau săptămâni.

GASTRITELE NON-EROZIVE (GASTRITELE CRONICE)

Sunt boli inflamatorii cronice care merg de la alterări superficiale ale mucoasei gastrice până la atrofii severe. Endobiopsia, prin gastroscopie, a permis descrierea unor entități cu distribuție anatomică distinctă la nivelul stomacului, cu mecanisme etiopatogenetice și implicații clinico-evolutive particulare.

Gastrita autoimună (gastrita de tip A)

Gastrita autoimună, care reprezintă aproximativ 5% dintre gastritele cronice, este o inflamație cronică difuză a mucoasei corpului și fundului stomacului, asociată cu fenomene autoimune. Se însoțește de hipo- sau aclorhidrie, iar secreția de gastrină este crescută.

În **patogeneza** bolii, care are o marcată tendință familială, se subliniază rolul unor factori genetici, al anticorpilor anti-celule parietale și anti-factor intrinsec. Deficitul de vitamina B₁₂ (care apare secundar reducerii sau absenței factorului intrinsec, necesar absorbției acestei vitamine) și anemia pernicioasă se instalează de cele mai multe ori ca urmare a acestei gastrite. *Macroscopic*, modificările pot fi discrete, nesemnificative sau absente. *Microscopic*, deosebim trei tipuri morfologice de gastrită cronică:

- **gastrita cronică superficială** este o formă mai blândă de gastrită, uneori reversibilă, dar care alteori poate evolua spre o gastrită atrofică. Gâtul glandelor gastrice apare ușor alungit, iar *lamina propria* este infiltrată cu limfocite, plasmocite și ocazional cu neutrofile. Epiteliul columnar normal devine cubic și este mai sărac în mucină. Deși glandele rămân nealterate, secreția gastrică poate fi modificată;
- **gastrita cronică atrofică** se dezvoltă ca o etapă mai avansată a gastritei superficiale. Modificările inflamatorii sunt similare celor din gastrita superficială, dar extinse mult mai profund în grosimea mucoasei și însoțite de reducerea, în grade variate, a numărului celulelor glandulare specializate, principale și parietale. Corionul lărgit apare slab vascularizat și infiltrat cu limfocite și plasmocite. În formele mai severe, numărul glandelor este mult diminuat și cele care persistă sunt reduse la un epiteliu simplu, mucosecretant, similar celui de la suprafața mucoasei. Un număr variabil de celule epiteliale normale pot fi înlocuite prin celule caliciforme și celule Paneth, de tipul celor din intestinul subțire și gros, aspect cunoscut sub denumirea de **metaplazie intestinală**. Aceste celule au activitate secretorie identică cu cea a celei a celulelor intestinale respective. Uneori, în gastrita atrofică autoimună,

celulele normale, parietale și principale, din fornix sunt înlocuite prin celule mucosecretante clare de tipul celor din regiunea cardiei și antrului, modificare etichetată ca **metaplazie pseudopilorică**;

- **atrofia gastrică** prezintă modificări similare celor din gastrita atrofică, dar reacțiile inflamatorii sunt mai reduse, cu puține limfocite și plasmocite. Celulele secretorii specializate au dispărut complet. Mucoasa gastrică este subțire, netedă, atrofică.

Printre bolnavii cu gastrită atrofică autoimună se remarcă o incidență crescută a cancerului gastric. Metaplazia intestinală, la rândul său, este recunoscută ca o leziune preneoplazică.

Gastrita infecțioasă (gastrita de tip B)

Gastrita infecțioasă produsă de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) este cea mai frecventă formă de gastrită cronică non-erozivă, fiind o inflamație a antrului, dar și a corpului gastric. Infecția cu *H. pylori* este în strânsă legătură cauzală cu ulcerul peptic gastric sau duodenal.

Se apreciază că infecția cu *H. pylori* crește cu vârsta, jumătate din populația peste 60 ani prezentând indicii serologice în acest sens. Diseminarea intrafamilială a bacteriei pare certă. La 2/3 din indivizii infectați se găsesc modificări histologice de gastrită cronică.

H. pylori este identificat numai pe suprafața epitelului gastric, niciodată în grosimea mucoasei gastrice sau în asociere cu alte țesuturi. Mecanismul producerii leziunilor de gastrită cronică rămâne obscur. Pornind de la faptul că bacteria produce toxine extracelulare și proteaze, s-a sugerat că sub acțiunea sa, ar avea loc digestia mucinei gastrice, expunând astfel mucoasa acțiunii nocive a HCl și pepsinei și, probabil, a toxinei bacteriene. În plus, *H. pylori* transformă ureea în amoniac, substanță care la rândul său poate agresa epitelul gastric.

Microscopic, *H. pylori* este prezent în mucusul de pe suprafața celulelor epiteliale și din foveolele gastrice. Procesul inflamator, de tipul gastritei cronice active se caracterizează prin prezența granulocitelor în corionul superficial al mucoasei, unele dintre acestea traversând epitelul de suprafață și prin creșterea numărului plasmocitelor și limfocitelor în lamina propria.

Gastrita cronică infecțioasă poate evolua spre metaplazie intestinală și atrofie gastrică. Totodată, ea pare să aibă o implicare semnificativă în dezvoltarea adenocarcinomului și limfomului gastric.

Gastrita de reflux (gastropatia reactivă/chimică)

Este consecința refluării sucului duodenal alcalin și a bilei în stomac, mai ales după gastrectomii parțiale, în litiaza biliară, după

colecistectomie etc. Tabloul lezional este dominat de hiperplazia glandelor gastrice, edem, congestie și rare celule inflamatorii.

Gastrita granulomatoasă

Această formă de gastrită presupune prezența, în mucoasa gastrică, a granuloamelor epitelioides, în absența unor boli granulomatoase specifice (tuberculoză, sarcoidoză, boală Crohn).

Gastrita eozinofilică

Asociată sau nu enteritei de același tip, gastrita eozinofilică este o boală rară, care afectează mai ales regiunea antrală și pilorică. Peretele gastric, apreciabil îngroșat, este bogat infiltrat cu eozinofile.

Gastrita hiperplazică (boala Ménétrier)

Gastrita Ménétrier se caracterizează, *macroscopic*, prin îngroșarea difuză, deosebit de exprimată, a mucoasei, ale cărei pliuri înalte, groase și sinuoase dau suprafeței interne a stomacului un aspect cerebriform. *Microscopic*, glandele sunt alungite, dilatate, mărginite de celule muco-secretante de tip superficial, uneori metaplaziate pseudopiloric. În lamina propria se observă limfocite, plasmocite și ocazional neutrofile.

Gastrita Ménétrier este considerată stare precanceroasă, recomandându-se supravegherea sa prin endoscopie periodică.

EROZIUNILE GASTRICE ȘI ULCERUL ACUT

Termenul de eroziune denumește o lipsă de substanță la nivelul zonei superficiale a mucoasei gastrice sau duodenale. Când această lipsă de substanță interesează și musculara mucoasei, leziunea este etichetată ca ulcer acut sau ulcer de stres. Ulcerele acute pot fi unice, dar mai adesea multiple, gastrice și duodenale, rotunjite, cu diametrul de obicei sub 1 cm și cu margini slab conturate. Semnele clinice sunt de regulă reduse, dar uneori pot produce sângerări masive fatale. Se vindecă în câteva zile sau săptămâni, cu reepitelizare completă.

ULCERUL PEPTIC

Ulcerul peptic este definit ca o lipsă de substanță bine circumscrisă, situată de obicei în segmentul distal al stomacului sau în duodenul proximal și produsă sub acțiunea digestivă a sucului gastric. Foarte rar pot fi

observate ulcere peptice în porțiunea inferioară a esofagului (pe fondul esofagului Barrett) sau în diverticulul Meckel (pe focare de mucoasă gastrică ectopică). Cu rare excepții, ulcere peptice nu apar în absența secreției de HCl.

Ulcerul peptic este o boală frecventă, afectând aproximativ 10% din populația țărilor industrializate. Deși poate fi întâlnit la orice vârstă și chiar la copii, incidența maximă a ulcerului duodenal se situează între 30 și 60 de ani. Ulcerul gastric se întâlnește mai frecvent la vârste medii și înaintate.

În timp ce ulcerul gastric are aproximativ aceeași frecvență la cele două sexe, ulcerul duodenal predomină la bărbați.

Morfopatologic, ulcerele peptice sunt ulcere cronice, de cele mai multe ori solitare (în 80% din cazuri), localizate în special pe mica curbura a stomacului, în regiunea antrală și prepilorică sau în prima porțiune a duodenului. În aproximativ 10-20% din cazuri, se pot întâlni însă și ulcere concomitente, gastrice și duodenale.

Ulcerul gastric, de obicei unic, se localizează cel mai adesea pe mica curbura (pe primii 5-10 cm de la pilor înspre cardie) și numai rareori pe peretele anterior sau posterior al stomacului și pe marea curbura. Are, cel mai adesea, dimensiuni reduse, de până la 2-3 cm diametru, formă rotundă sau ovală, margini nete, uneori proeminente și pereți drepți. Profunzimea craterului variază, de la excavații superficiale, care afectează doar mucoasa, până la ulcere profunde care au depășit musculara stomacului, aceasta rămânând suspendată în pereții ulceratei. Fundul ulcerului este constituit din diversele straturi ale stomacului, în funcție de adâncimea lipsei de substanță.

Uneori, peretele stomacului poate fi penetrat în întregime, baza ulcerului găsiindu-se într-un bloc de țesut fibros dur (ulcer calos), în pancreasul adiacent sau în ficat, organe de care stomacul a aderat anterior prin reacțiile inflamatorii fibrinoase de la nivelul seroasei.

Fundul ulcerului peptic este, de regulă, neted și curat datorită acțiunii digestive și de spălare a sucului gastric. Cu timpul, el devine neregulat, nodular, pe suprafața sa proeminând vase, unele trombozate, a căror erodare poate fi sursa unor hemoragii severe. În ulcerele mai vechi se produc retracții cicatriciale locale, iar mucoasa gastrică din jur, invariabil inflamată, proemină sub formă de falduri groase care converg radial spre craterul ulcerului.

Ulcerul duodenal se localizează, de obicei, pe peretele anterior sau posterior al primei porțiuni a duodenului, la distanță mică de pilor. Deși în majoritatea cazurilor ulcerul este solitar, ulcerele duodenale duble - pe peretele anterior și posterior (ulcere „care se sărută”), nu sunt chiar rarități (se găsesc în aproximativ 15% din cazuri).

Microscopic, în faza activă, se disting în grosimea fundului ulcerului, indiferent de localizare, 4 straturi succesive:

- zona superficială, de exsudat fibrino-granulocitar;
- zona de alterare (necroză) fibrinoidă;
- stratul de țesut de granulație;
- zona de țesut fibros, cu infiltrat celular inflamator rezidual.

În ulcerele penetrante, pătura musculară este complet întreruptă. Vasele sanguine din vecinătate prezintă leziuni de endarterită obliterantă sau sunt trombozate. Mucoasa gastrică din jurul ulcerului este întotdeauna îngroșată, cu leziuni de gastrită non-erozivă.

Evoluția și complicațiile ulcerului peptic

Ulcerul peptic (ulcer cronic) *se vindecă* prin cicatrici stelate, retractile. Dacă lipsa de substanță a fost mai superficială, cicatricea apare ca o mică depresiune cu suprafața netedă. În cazul ulcerelor profunde, mucoasa refăcută pe suprafața cicatricii are un aspect radiar, stelat.

Cicatrizarea ulcerului piloric se poate face cu stenoizarea pilorului și dilatarea progresivă a stomacului, cu retenția alimentelor și secrețiilor gastrice. Ulcerele situate mai sus pe mica curbură, pot duce, prin cicatrizare, la stenoză mediogastrică (stomac „în clepsidră” sau „talie de viespe”).

Principalele *complicații* ale ulcerului peptic sunt: hemoragia, perforația, stenoza pilorică sau mediogastrică și malignizarea.

1. Hemoragia. Este cea mai frecventă complicație a ulcerului peptic, întâlnită în 15-20% din cazuri. Adeseori se manifestă prin sângerări oculte, detectabile prin examenul materiilor fecale, care pot duce la anemii feriprive în ulcere de altfel asimptomatice. Hemoragiile severe, exprimate prin hematemeză și melenă, pun în pericol viața bolnavului cu ulcer peptic activ. Sângerarea este cauzată de erodarea arterelor sau venelor din fundul ulcerului. Ulcerele situate pe peretele posterior al bulbului duodenal pot determina hemoragii fatale, prin erodarea arterei gastro-duodenale. Chiar cu mijloacele terapeutice actuale, mortalitatea prin hemoragie, în ulcerele peptice, este puțin influențată, menținându-se în jur de 25%.

2. Perforația este o complicație severă, întâlnită într-un procent de până la 5% din cazuri. În aproximativ 1/3 din aceste cazuri, perforația survine ca primă manifestare a unui ulcer până atunci asimptomatic. Ulcerele duodenale perforează mai frecvent comparativ cu cele gastrice și în marea majoritate a cazurilor sunt ulcere ale peretelui anterior duodenal.

În funcție de localizare, ulcerele perforează spre marea cavitate peritoneală (situația cea mai frecventă), în bursa omentală sau într-un bloc de aderențe fibroase constituite pe parcursul evoluției ulcerului („ulcer

protejat” sau „perforație acoperită”). Orificiul de perforație depășește rareori 1 cm diametru, este rotund sau oval, cu margini terasate. Seroasa din jurul său este hiperemiată și acoperită cu exsudat fibrinos.

În urma perforației ulcerelor situate pe peretele anterior al stomacului și duodenului, conținutul gastric se revarsă în cavitatea peritoneală, cu peritonită generalizată consecutivă. Simptomele sunt de la început zgomotoase - dureri abdominale, rigiditatea musculaturii abdomenului, stare de șoc și sunt cauzate inițial de iritația peritoneului prin conținutul acid al sucului gastric steril. După câteva ore, prin suprainfecție microbiană, se dezvoltă peritonita acută purulentă. Aerul evacuat din fornixul gastric se acumulează între ficat și diafragm. După intervenția chirurgicală, în această regiune apare uneori o inflamație fibrino-purulentă, urmată de abces subfrenic și afectarea pleurei. Ulcerele peptice pot penetra tractul biliar, determinând pneumobilie.

Perforația este cea mai severă complicație a ulcerului peptic, cu o mortalitate de 5-13% în cazul ulcerului duodenal și de 2-3 ori mai mare în ulcerul gastric (10-40%).

3. Stenoza pilorică se întâlnește în 5-10% din ulcerele peptice, mai frecvent la adulți. Îngustarea lumenului pilorului în vecinătatea unui ulcer peptic poate fi produsă prin spasm muscular, edem, hipertrofia muscularei sau prin retracția țesutului cicatricial (ca mecanisme unice sau, de cele mai multe ori, asociate).

4. Malignizarea ulcerului peptic este apreciată ca posibilă în cazul ulcerului gastric (exclusă în cel duodenal), într-un procent care nu depășește 1%.

Uneori este dificilă diferențierea unui ulcer peptic malignizat de un cancer ulcerat. Ulcerul peptic cronic implică întreruperea completă a stratului muscular la nivelul ulcerăției. Malignizarea ulcerului începe la marginile acestuia, structurile neoplazice infiltrând submucoasa și musculara, fără să invadeze însă fundul fibros al ulcerului. În schimb, cancerul primar invadează pătura musculară, fără să o distrugă în întregime. În cazurile avansate, fibre musculare remanente persistă printre celulele maligne din profunzimea ulcerăției.

TUMORILE STOMACULUI

POLIIPI GASTRICI

Polipul hiperplazic, unic sau multiplu, apare ca o formațiune mică, pediculată sau sesilă. Fără să fie o tumoră (neoplazie) adevărată, polipul

hiperplazic rezultă din inflamația cronică și hiperplazia regenerativă a mucoasei gastrice. *Microscopic* este constituit din lumene glandulare de tipul glandelor pilorice sau gastrice, unele dilatate chistic, separate prin țesut conjunctiv și fibre musculare netede, cu infiltrat inflamator cronic supraadăugat. Nu are potențial malign.

Polipul glandelor fundice apare în corpul și fundul stomacului, ca leziune unică sau multiplă, bine circumscrisă, cu suprafața netedă. *Microscopic* este format din glande neregulate, dilatate chistic, mărginite de celule parietale și principale.

TUMORI BENIGNE

Polipul adenomatos reprezintă o leziune neoplazică adevărată, întâlnită cel mai adesea în antru. Este de cele mai multe ori o leziune solitară, cu dimensiuni sub 2 cm diametru. *Microscopic* este alcătuit din structuri vilozice (adenomul vilos) sau din glande tubulare (adenomul tubular) sau dintr-o combinație de glande tubulare și structuri vilozice mărginite de epiteliu intestinal sau de epiteliu superficial gastric (adenomul tubulo-vilos).

Polipul adenomatos are un risc de malignizare variabil, corelat cu dimensiunea leziunii, foarte mare pentru polipii care depășesc 2 cm diametru. Adenomul vilos se malignizează mai frecvent comparativ cu adenomul tubular.

Alte tumori benigne gastrice sunt: **leiomiomul, lipomul, fibromul, neurofibromul, tumorile vasculare.**

TUMORI MALIGNE

Cancerul gastric este una din cele mai importante tumori maligne ale omului, întâlnindu-se mai frecvent la bărbați (în proporție de 2/1), cu incidență maximă între 50-70 de ani. Prognosticul său este în continuare sever, cu rate de supraviețuire la 5 ani în jur de 10%.

Între **factorii de risc** pentru cancerul gastric amintim:

- **factori dietetici** - peștele și carnea conservată, afumată, vegetalele conservate prin sare;
- **nitrosaminele** - substanțe puternic carcinogene pentru animale, rezultate din convertirea neenzimatică a aminelor secundare din alimente, în prezența nitraților sau nitriților. O concentrație crescută a nitriților a fost remarcată în solul și apa anumitor zone geografice

cu incidență mare a cancerului gastric. În aceste zone, carnea și vegetalele au, de asemenea, un conținut crescut de nitrați și nitriți. La indivizii cu risc crescut pentru cancerul gastric, cu gastrite atroifice și metaplazie intestinală, pH-ul alcalin gastric favorizează proliferarea microbiană care poate converti nitrații în nitriți, favorizând astfel producerea de nitrosamine. În țările dezvoltate (SUA, Japonia), scăderea frecvenței cancerului gastric se corelează semnificativ cu practica larg răspândită a conservării alimentelor prin congelare, modalitate care împiedică convertirea nitraților în nitriți și prezența acestora în alimentele utilizate. Consumul crescut de lapte și vegetale proaspete, bogate în vitamina C, se corelează invers cu frecvența cancerului gastric. Vitamina C inhibă formarea nitrosaminelor din aminele secundare;

- **factorii genetici** - predispoziția ereditară este evidentă în multe cazuri de cancer gastric; s-a remarcat incidența mai mare a cancerului gastric la persoanele cu grupa de sânge AII;
- **vârsta și sexul** - cancerul gastric este neobișnuit înaintea vârstei de 30 de ani, având o incidență maximă la populația cu vârsta peste 50 de ani. În zonele cu incidență crescută a cancerului gastric, cum este și România, boala se întâlnește de 2 ori mai frecvent la bărbați;
- **infecția cu *H. pylori*** - studiile serologice au arătat că indivizii seropozitivi pentru *H. pylori* au dezvoltat un adenocarcinom gastric de 3 ori mai frecvent comparativ cu seronegativii. Pe baza observațiilor conform cărora riscul pentru dezvoltarea cancerului gastric este influențat de acțiunea unor factori de mediu în primele decade de viață, se apreciază că populațiile cu risc crescut au și o susceptibilitate ridicată la infecția cu *H. pylori* în copilărie. Deoarece, pe de o parte, adenocarcinomul gastric apare numai la un număr restrâns de persoane infectate cu *H. pylori* și, pe de altă parte, această tumoră se întâlnește și la indivizi neinfecțați, se concluzionează că infecția singură nu este nici suficientă și nici necesară pentru carcinogeneza gastrică. Este posibil ca factorii de mediu amintiți anterior să joace un rol important;
- **gastritele atroifice, metaplazia intestinală, anemia pernicioasă, gastrectomia subtotală și polipii adenomatoși gastrici** sunt leziuni/stări care cresc riscul de apariție a cancerului gastric.

Morfologic, peste 90% dintre tumorile maligne ale stomacului sunt **adenocarcinoame**, cu punct de plecare celulele mucoase ale epiteliului normal de suprafață sau focarele de metaplazie intestinală. Se localizează cel mai adesea în porțiunea distală a stomacului, în regiunea antrală și

prepilorică, dar orice altă porțiune a stomacului poate fi interesată. Ocazional, în special la bolnavii cu anemie pernicioasă, pot fi prezente tumori maligne multiple, cu diverse localizări.

În funcție de nivelul invaziei în profunzimea peretelui, carcinomul gastric se poate prezenta sub două forme: cancerul gastric avansat și cancerul gastric de început.

Cancerul gastric avansat

Cancerul gastric avansat este un cancer care, în momentul depistării, a penetrat dincolo de submucoasă, în musculară și s-a extins chiar la nivelul seroasei.

Macroscopic, el se prezintă sub trei forme principale, importante în egală măsură pentru patolog, radiolog și gastroenterolog:

- **cancerul polipoid** sau **fungos** (vegetant) are aspectul unei mase vegetante cu diametrul până la 10 cm; suprafața tumorii, de obicei neregulată și adesea ulcerată, proemină în lumenul stomacului, iar peretele gastric poate fi infiltrat în profunzime;
- **cancerul ulcerat** se prezintă ca o ulceratie puțin adâncă, cu diametrul între 1 și 10 cm, fundul zdrențuit, neregulat și margini dure, proeminente, nodulare;
- **cancerul difuz sau infiltrativ**, mai rar întâlnit, produce îngroșarea și îndurarea peretelui gastric. Pentru situațiile în care este afectat întregul stomac, se folosește termenul de **linită plastică**. În carcinomul gastric difuz, invazia peretelui de către celulele tumorale induce fibroza extensivă a submucoasei și a musculareii, imprimând peretelui gastric, a cărui grosime depășește uneori 2 cm, o duritate particulară. Volumul stomacului se reduce, de la capacitatea normală de peste 1000 ml, la mai puțin de 150 ml.

Cancerul gastric de început

Termenul de cancer gastric de început are semnificație strict morfopatologică. Noțiunea, introdusă de către cercetătorii japonezi după 1960, definește o **tumoră limitată la mucoasa și submucoasa gastrică** și nu are nici o semnificație privind vechimea procesului tumoral, dimensiunea tumorii, prezența simptomelor, absența metastazelor sau șansele terapeutice. De altfel, 5% - 20% dintre cancerele gastrice de început au deja metastaze limfonodale în momentul depistării.

În majoritatea cazurilor, tumora se dezvoltă tot în porțiunea distală a stomacului și i se recunosc trei tipuri macroscopice:

- **tipul I** - cancerul gastric de început, care proemină ca o **masă polipoidă sau nodulară** în lumenul stomacului;

- **tipul II - cancerul superficial:**
 - a - supradenivelat;**
 - b - plan;**
 - c – subdenivelat;**
- **tipul III - forma excavată, ulceriformă.**

Formele microscopice sunt comune ambelor tipuri de cancere gastrice:

- **adenocarcinomul** este cel mai frecvent tip histologic. Tabloul morfologic variază de la forme **bine diferențiate**, întâlnite, de regulă, în tumorile polipoide, la carcinoame **slab diferențiate /nediferențiate** care reprezintă, de regulă, substratul din linita plastică sau tumorile ulcerate;
- **carcinomul mucinos sau coloid** este subtipul histologic în care celulele tumorale secretă mucină extracelulară sub forma unor lacuri abundente de mucină în care plutesc celule tumorale (tumoră cu aspect translucid, gelatinos);
- **carcinomul cu celule în “inel cu pecete”**, în care mucina secretată se acumulează intracelular, dislocând nucleul la periferia celulei;
- **adenocarcinomul papilar** se caracterizează prin structuri papilare cu ax conjunctivo-vascular;
- **carcinomul medular** este constituit din mase mari, compacte de celule tumorale, separate printr-o stroma redusă, infiltrată cu limfocite;
- **carcinomul adenoscuamos, carcinomul scuamos** reprezintă subtipuri histologice rar întâlnite.

Diseminarea cancerului gastric

Diseminarea locală este predominantă, realizându-se de-a lungul submucoasei și muscularei, spre esofag și duoden și poate duce la infiltrarea diafragmului și peretelui abdominal. Invadarea seroasei gastrice este deosebit de importantă din punct de vedere prognostic (în absența metastazelor limfonodale, 80% dintre bolnavi supraviețuiesc peste 5 ani dacă seroasa nu este afectată). Carcinomul gastric determină uneori, pe calea seroasei peritoneale, metastaze ovariene, așa-numita **tumoră Krukenberg**. Cancerul gastric determină, **pe cale limfatică**, metastaze în limfonodulii micii și marii curburii gastrice, în cei periportali și ai regiunii subpilorice. Se pot produce, de asemenea, și metastaze limfatice la distanță, cele mai obișnuite fiind cele în limfonodulii supraclaviculari stângi - semnul Virchow-Troisier. **Diseminarea hematogenă** este urmată de metastaze hepatice, pulmonare, cerebrale etc.

Alte tumori maligne ale stomacului:

Limfomul gastric primar constituie aproximativ 5% din totalitatea tumorilor maligne ale stomacului, în prezent remarcându-se creșterea incidenței acestuia. Se întâlnește, de obicei, la pacienți cu vârste între 40 și 65 de ani, cu o frecvență aproximativ egală la ambele sexe.

Macroscopic, se prezintă sub forma unei tumori ulcerate sau infiltrative „în placă” la nivelul antrului sau fundului gastric. *Microscopic*, marea majoritate a limfoamelor gastrice sunt limfoame cu celule B, cu grad scăzut (aproximativ 50%), intermediar sau crescut de malignitate. Aceste tumori se dezvoltă din țesutul limfoid asociat mucoasei (MALT) și prezintă, din punct de vedere histologic, patru caracteristici importante:

- infiltrat tumoral constituit din limfocite mici și celule mici clivate ale centrului folicular;
- foliculi limfoizi reactivi;
- numeroase plasmocite neoplazice;
- leziuni limfo-epiteliale (infiltrarea și distrugerea parțială a epitelului glandular de către celulele neoplazice).

Prognosticul este în general bun, supraviețuirea la 5 ani, în cazul pacienților cu limfom gastric cu grad scăzut de malignitate, fiind în jur de 90% și respectiv de aproximativ 50% în cazul celor cu grad crescut de malignitate.

Neoplasmul neuroendocrin gastric se dezvoltă din celulele sistemul neuroendocrin difuz. Comportamentul tumorii depinde mai ales de dimensiunea tumorii și de rata de proliferare (vezi tumorile intestinului subțire).

Leiomiomul, o tumoră gastrică rară (aproximativ 1% din tumorile maligne), se deosebește de leiomiom prin pleomorfismul nuclear, activitatea mitotică crescută și, uneori, prin prezența ariilor de necroză tumorală.

Studii ultrastructurale și IHC recente au demonstrat că majoritatea tumorilor mezenchimale gastro-intestinale se dezvoltă din celulele interstițiale ale lui Cajal de la nivelul plexurilor mienterice și poartă denumirea de **tumori stromale gastro-intestinale (GIST)**.

GIST-urile se localizează cel mai frecvent la nivelul stomacului (60-70%) și mult mai rar la nivelul intestinului subțire (20-30%), intestinului gros (5%) și esofagului (sub 5%). Iau naștere din submucoasă sau din stratul muscular, sub forma unor noduli unici sau multipli, cu dimensiuni variabile (între 0,5 și 45 cm), bine delimitați printr-o pseudocapsulă subțire sau înconjurați de țesuturile adiacente comprimate. Mai rar apar ca leziuni polipoase intraluminal, acoperite de mucoasă intactă sau ulcerată. Pe

secțiune au o culoare cenușiu-rozată și aspect granular, cu zone de hemoragie, necroză și degenerare chistică.

Microscopic, GIST-urile sunt tumori benigne sau maligne, alcătuite din celule fuziforme, epitelioid, o mixtură ale celor două și/sau celule pleomorfe. IHC, aceste tumori pot fi identificate pe baza pozitivității citoplasmice difuze a celulelor tumorale pentru CD117 (c-Kit), considerat marker tumoral și țintă terapeutică. O mare parte din tumori sunt pozitive pentru CD34 (circa 70%), în timp ce alți markeri IHC sunt mai rar exprimați: actina mușchiului neted (SMA) (10-47%) și proteina S100 (10-15%).

Potențialul de evoluție malignă depinde de mai mulți parametri: localizarea tumorii, bogăția celulară, pleomorfismul nuclear, prezența zonelor de necroză tumorală și a degenerării mixoide de la nivelul stromei, invazia mucoasei, interesarea limitelor de rezecție, ruptura intraoperatorie a tumorii, cei mai importanți fiind dimensiunea, localizarea și rata mitotică a tumorii.

DIVERTICULUL MECKEL

Diverticulul Meckel reprezintă o dilatație sacciformă a intestinului subțire, dezvoltată pe fața antimezenterică a ileonului terminal, la aproximativ 60 cm de valva ileocecală. Este consecința persistenței ductului omfalomezenteric, reprezentând cea mai frecventă anomalie congenitală intestinală, întâlnită la aproximativ 2% din populația generală, de obicei ca o descoperire incidentală. Complicații posibile: ocluzie intestinală, ulcer cu hemoragie, perforație, diverticulită.

Microscopic, diverticulul Meckel este tapetat de mucoasă de intestin subțire, uneori cu țesut gastric sau pancreatic ectopic.

BOALA CELIACĂ (ENTEROPATIA GLUTENICĂ)

Boala celiacă este o afecțiune a intestinului subțire care apare ca urmare a expunerii la gluten, proteină prezentă în cerealele din familia Gramineae (grâu, orz, ovăz, secară). Frațiunea din gluten, nocivă pentru subiecții cu boală celiacă, este gliadina. Este o boală mediată imun, asociată cu antigenele HLA-DR3 și DQW2.

Clinic, pacienții prezintă distensie abdominală, diaree, malabsorbție, steatoree, scădere în greutate, simptome care se remit în urma excluderii glutenului din alimentație.

Din punct de vedere morfologic, modificările sunt prezente mai ales în intestinul proximal, la nivelul duodenului și mai puțin la nivelul jejunului și ileonului. *Microscopic* se observă alterarea arhitecturii mucoasei intestinale, cu aplatizarea vilozităților, infiltrat inflamator limfo-plasmocitar în corion, creșterea numărului de limfocite intraepiteliale.

Pacienții prezintă risc crescut pentru dezvoltarea limfoamelor intestinale cu limfocite T.

BOALA CROHN (ENTERITA REGIONALĂ)

Boala Crohn este o inflamație cronică ulcero-constrictivă care afectează de cele mai multe ori ileonul terminal și colonul (boala se poate localiza însă în orice segment al tractului gastro-intestinal). Se întâlnește mai frecvent la adolescenți și la adulți tineri, manifestându-se clinic prin dureri abdominale, diaree, malabsorbție. Ocluzia intestinală și fistulizarea sunt cele mai obișnuite complicații.

Cauza bolii rămâne necunoscută. S-a sugerat rolul unor agenți infecțioși, microbieni și virali, al unor reacții imune mediate celular și al predispoziției ereditare.

Morfologic, două trăsături esențiale caracterizează boala Crohn:

- afectarea tuturor straturilor peretelui intestinal;
- caracterul segmentar, discontinuu al leziunilor (porțiuni de intestin lezat alternează cu zone normale).

Peretele segmentului de intestin afectat este îngroșat, edemațiat și mai apoi fibrozat, iar lumenul îngustat. Pe suprafața mucoasei se observă ulcerații liniare sau serpiginoase, de profunzime variabilă (realizând un aspect de „pietre de pavaj”), care se pot adânci progresiv și se transformă în fistule. Limfonodulii mezenterici sunt adeseori măriți în volum, duri și aderenți între ei. Cu timpul, se produce coalescența anselor intestinale lezate, care comunică între ele prin traiecte fistuloase. Fistulele se pot deschide în organele vecine - vezică urinară, uter, vagin, piele, în cavitatea peritoneală, formând abcese în mezenter sau retroperitoneal.

Microscopic, modificările caracteristice bolii Crohn sunt:

- reacțiile inflamatorii cronice cu infiltrat limfocitar, macrofagic, plasmocitar, granulocitar și cu fibroză care afectează toată grosimea peretelui intestinal;

- prezența, mai ales în submucoasă, a granuloamelor non-cazeoase, constituite din celule epiteloide, limfocite și uneori celule gigante;
- dilatarea și fibrozarea vaselor limfatice;
- agregate limfoide, uneori cu centri germinativi, în toate straturile peretelui intestinal;
- deși prezența granuloamelor este foarte sugestivă pentru diagnosticul de boală Crohn, absența lor nu îl exclude, esențial rămânând caracterul transmural al reacțiilor inflamatorii.

COLITA ULCERATIVĂ

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului gros, întâlnită mai frecvent, dar nu exclusiv, la adulți tineri de ambele sexe. Se manifestă prin scaune diareice și sanguinolente, oboseală, anorexie, scădere în greutate. Boala evoluează cu perioade de exacerbare și remisiune, cu riscul unor complicații locale și sistemice severe.

Etiopatogeneza colitei ulcerative rămâne încă un subiect controversat, fiind incriminați următorii factori: infecții virale sau bacteriene, predispoziția genetică, factori psiho-somatici, mecanisme imune (răspuns imunologic anormal, anticorpi anti-epiteliiu colonic etc.).

Trei trăsături morfologice principale permit diferențierea colitei ulcerative de alte inflamații ale colonului:

- caracterul difuz al leziunilor la nivelul colonului; boala se extinde din porțiunea distală a rectului, pe distanțe variabile; pancolita reprezintă afectarea întregului colon, de la joncțiunea ano-rectală până la valvula ileo-cecală;
- limitarea procesului inflamator doar la segmentul colonic al tractului gastro-intestinal;
- afectarea, în esență, a mucoasei, extinderea leziunilor în profunzime fiind neobișnuită.

Colonoscopia și biopsia dirijată au permis cunoașterea aspectelor macro- și microscopice ale bolii în diferitele sale faze evolutive, care se pot derula rapid sau mai lent.

În stadiile de început, suprafața mucoasei este roșie, granulară, acoperită cu exsudat gălbui și sângerează cu ușurință la atingere. Ulterior, apar ulcerații mici superficiale, care confluează apoi sub forma unor ulcere neregulate, tot superficiale, înconjurate de mucoasă intestinală intactă. *Microscopic*, mucoasa prezintă edem, vase congestionate, discrete extravazate hematice și infiltrat inflamator limfo-plasmocitar în lamina propria. Se observă totodată dispariția zonală a epiteliului de înveliș și

alterarea criptelor glandulare care sunt adesea înconjurate de neutrofile. Necroza supurativă a epitelului acestor cripte și acumularea în lumenul lor a neutrofilelor duce la formarea abceselor criptice. Pe măsură ce boala progresează, abcesele criptice se extind și confluează sub forma unor ulceratii largi, mărginite de fragmente de mucoasă îngroșată, hiperplaziată care proemină în lumenul intestinal sub formă de pseudopolipi inflamatori. Aceste leziuni distructive sunt însoțite de procese reparatorii, cu proliferarea țesutului de granulație în zonele denudate ale mucoasei colonului. Fibroza este relativ discretă, iar mucoasa colonică este atrofiată difuz.

În fazele avansate, după o evoluție îndelungată, intestinul gros este aproape întotdeauna scurtat, cu mucoasa atrofiată și cu infiltrat inflamator cronic în mucoasă și submucoasă.

Complicațiile locale ale colitei ulcerative sunt reprezentate de perforații, hemoragii severe, pseudopolipi inflamatori, megacolon toxic, stenoze, mai ales ale colonului stâng, carcinoame colonice. Între **complicațiile generale** amintim artritele, inflamațiile oculare (uveitele), eritemul nodos, piodermitele gangrenoase, colangitele sclerozante, malnutriția etc.

APENDICITA

Apendicita acută

Apendicita acută este inflamația acută a apendicelui ileo-cecal, adeseori cu necroză transparietală și perforație, urmată de peritonită localizată sau generalizată. Se întâlnește mai frecvent în decada a 2-a și a 3-a de viață, putând fi însă observată la orice vârstă. Din motive necunoscute, frecvența bolii tinde să scadă.

Patogeneza apendicitei acute este în strânsă legătură cu obstrucția orificiului apendicular, urmată de distensia secundară a lumenului, retenția secrețiilor, proliferarea intensă a florei microbiene (locale) și invazia bacteriană a peretelui apendicular. O asemenea obstrucție mecanică prin fecoliți (boluri de materii fecale solidificate) a fost demonstrată în 1/3 din cazuri. Obstrucții ocazionale mai pot fi produse prin tumori, paraziți, corpi străini. Hiperplazia structurilor limfoide din peretele apendicular (asociată unor infecții bacteriene sau virale) poate duce, de asemenea, prin obstrucția lumenului, la apendicită. La jumătate din bolnavii cu apendicită nu poate fi evidențiată nici o obstrucție, cauza bolii rămânând necunoscută. Frecvența crescută a apendicitei în țările industrializate a fost atribuită faptului că fecoliții și materiile fecale mai vâscoase sunt mai obișnuite la persoanele cu

alimentație săracă în fibre (mai sofisticată). Distensia prin retenția secrețiilor, cauzată de obstrucție, face ca presiunea intraluminală crescută să depășească valorile presiunii venoase, ducând la congestie pasivă și ischemie. Este favorizată astfel ulcerarea mucoasei și invazia prin bacteriile intestinale. Formarea microabceselor și tromboza arterială agravează ischemia. În peretele apendicular infectat se poate produce o necroză gangrenoasă cu perforație, adeseori în 24 - 48 ore.

Morfologic, apendicita acută poate fi:

- apendicită acută simplă, congestivă;
- apendicită acută supurativă;
- apendicită acută gangrenoasă.

În **apendicita acută simplă, congestivă**, apendicele este tumefiat, destins, intens congestionat, cu depuneri fibrinoase pe seroasă și uneori cu exsudat purulent în lumen.

Apendicita supurativă se caracterizată prin prezența, în peretele îngroșat și rigid al apendicelui, a unor focare gălbui de supurație, la nivelul cărora se poate produce perforația. Uneori, procesul supurativ se extinde la întregul apendice care are o culoare gălbuie-albicioasă, cu pete roșii-violacee (**apendicită flegmonoasă**) și poate prezenta perforații multiple.

În **apendicita gangrenoasă** pot fi observate, pe suprafața mucoasei, ulceratii hemoragice verzui extinse și zone verzui-negricioase de necroză gangrenoasă a peretele apendicular, extinsă până la nivelul seroasei. În aceste cazuri perforațiile sunt foarte frecvente.

Microscopic, procesul inflamator debutează, de obicei, prin necroza mucoasei din fundul unei cripte glandulare, asociată cu aflux bogat de granulocite. Infiltratul granulocitar se extinde apoi în toate straturile peretelui apendicular realizând, prin distribuția și intensitatea sa și prin fenomenele asociate, variatele forme de apendicită acută.

Complicațiile apendicitei acute sunt multiple și adeseori severe:

- **perforația** se întâlnește în peste 1/3 din cazuri și poate avea următoarele consecințe: formarea abcesului periapendicular, difuzarea ascendentă, retrocecală și retrocolică, până în zona subdiafragmatică, a procesului supurativ, formarea de traiecte fistuloase între apendicele perforat și organele vecine (intestin subțire, vezică urinară, vagin), difuzarea puroiului în pelvis, peritonita purulentă generalizată și septicemia;
- **blocul apendicular** este consecința unor aderențe fibrinoase/fibroase locale periapendiculare, cauzate de formarea unei mari cantități de exsudat fibrinos pe seroasa apendiculară;
- **tromboflebita septică** a venelor mezoului apendicular conduce la pileflebită și la abcese hepatice secundare.

Mucocelul apendicular

Dilatarea lumenului apendicular prin retenția secreției mucinoase este etichetată cu termenul de mucocel apendicular. Cauzele mucocelului apendicular pot fi: obstrucția apendicelui prin hiperplazia marcată a mucoasei sale, chistadenomul mucinos și chistadenocarcinomul mucinos apendicular.

TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE

Intestinul subțire se arată mai ostil dezvoltării neoplaziilor (sub 5% din tumorile tractului gastro-intestinal), posibil în legătură cu:

- tranzitul rapid al alimentelor ingerate și, deci, contactul de scurtă durată al mucoasei intestinale cu eventualele substanțe cancerigene prezente în alimente;
- funcția detoxifiantă mai activă a enzimelor din intestinul subțire, comparativ cu cea a enzimelor din stomac și colon;
- flora microbiană redusă (spre deosebire de colon, în care flora anaerobă convertește acizii biliari în substanțe cancerigene);
- imunitatea umorală și celulară mai activă (structurile limfoide din mucoasa intestinală conțin numeroase celule T cu rol în supravegherea imunologică);
- potențialul proliferativ mai redus al celulelor epiteliale de la acest nivel, comparativ cu cele din stomac și colon.

TUMORI BENIGNE

Adenoamele sunt tumori epiteliale benigne care se dezvoltă spre lumenul intestinal, luând aspectul de polipi pediculați sau sesili, cu structură tubulară, viloză sau mixtă. Adenoamele viloză se întâlnesc rar în intestinul subțire, de obicei în ileon. Unele adenoame, în special cele viloză, se pot maligniza. În general asimptomatice, adenoamele pot produce uneori hemoragii și chiar ocluzii. **Sindromul Peutz-Jeghers**, un sindrom ereditar transmis autozomal-dominant, asociază prezența polipilor intestinali cu hiperpigmentarea melanică a feții, mucoasei bucale, mâinilor,

picioarelor și a zonelor perianale și genitale. Polipii sunt localizați mai frecvent în regiunea proximală a intestinului subțire și numai rareori în stomac și colon. Din punct de vedere microscopic sunt constituiți din lumene glandulare mărginite de celule globuloase mucoase și celule absorbante, dispuse pe axe conjunctivo-musculare de suport. Se malignizează în aproximativ 2-3% din cazuri.

Leiomiomul, lipomul, fibromul, neurofibromul, angiomul sunt tumori rar întâlnite.

TUMORI MALIGNE

Adenocarcinoamele reprezintă aproximativ 50% dintre tumorile maligne ale intestinului subțire, marea lor majoritate fiind localizate în duoden și jejun. Se întâlnesc la vârste medii, ceva mai frecvent la bărbați. Un factor de risc îl constituie bolile inflamatorii ale intestinului subțire.

Clinic se manifestă prin ocluzie intestinală progresivă și hemoragii oculte, cu anemie feriprivă.

Macroscopic, tumora îmbracă aspect polipoid, ulcerativ sau infiltrativ inelar și stenoizant. **Microscopic**, tumora amintește aspectul cancerului colonic, dezvoltându-se mai degrabă din epiteliul criptelor glandulare decât din cel vilozitar.

Adenocarcinomul duodenului poate afecta papila Vater - carcinomul ampular, reprezentând uneori cauza icterului mecanic sau a pancreatitei acute.

Adenocarcinoamele intestinului subțire dau metastaze în limfonodulii regionali, iar supraviețuirile la 5 ani nu depășește 20% din cazuri.

Limfomul primar intestinal se dezvoltă din structurile limfoide ale peretelui intestinal și sunt proliferări neoplazice ale limfocitelor B sau T, fără interesarea ficatului, splinei sau măduvei osoase în momentul diagnosticului. Cel mai comun tip histologic este limfomul MALT - proliferarea tumorală a celulelor B din țesutul limfoid asociat mucoasei tractului gastro-intestinal.

Neoplasmele neuroendocrine sunt tumori al căror potențial malign este în strânsă legătură cu dimensiunea, localizarea și rata de proliferare a celulelor tumorale. Se dezvoltă din celulele sistemului neuroendocrin situate la baza criptelor glandulare și cel mai adesea secretă serotonină. În majoritatea cazurilor se localizează în ileon, dar pot fi întâlnite și în apendice și colon.

Neoplasmele neuroendocrine, adeseori multicentrice, apar inițial sub forma unor noduli submucoși de culoare crem-gălbui, acoperiți de mucoasă intestinală normală. Pe măsura dezvoltării lor, tumorile pot lua aspect polipoid sau infiltrativ și adeseori se ulcerează.

În funcție de activitatea mitotică și de indicii de proliferare Ki-67, apreciat IHC, neoplasmele neuroendocrine se clasifică în:

- tumori neuroendocrine bine diferențiate G1 (denumite anterior tumori carcinoide), G2 și G3;
- carcinoame neuroendocrine cu celule mici sau mari.

Microscopic, tumorile neuroendocrine bine diferențiate sunt constituite din cuiburi, cordoane sau rozete de celule cubice cu citoplasmă intens eozinofilă, granulară, nucleu rotunzi, egali și hipercromi, cu mitoză rară.

IHC, neoplasmele neuroendocrine sunt pozitive pentru cromogranina A, sinaptofizina și enolaza neuronal-specifică.

Tumora stromală gastro-intestinală (GIST) este o proliferare tumorală mezenchimală care poate fi întâlnită și la nivelul intestinului subțire (vezi tumorile stomacului).

VOLVULUSUL

Volvulusul reprezintă răsucirea unui organ tubular digestiv, mai frecvent a unei anse intestinale, în jurul axului mezenteric, rezultând obstrucția intestinului și întreruperea circulației sanguine, cu producerea unui infarct. Cel mai frecvent apare la nivelul colonului sigmoid, apoi la nivelul cecului, intestinului subțire, stomacului și rar, la nivelul colonului transvers.

BOALA DIVERTICULARĂ COLONICĂ

Boala diverticulară colonică reprezintă invaginări/evaginări pseudodiverticulare dobândite ale mucoasei și submucoasei colonice. Spre deosebire de diverticuli adevărați, așa cum este diverticulul Meckel, pseudodiverticuli nu sunt formați din toate straturile peretelui intestinal. Boala, denumită **diverticuloză**, este rară la indivizi cu vârste sub 30 ani, incidența crescând odată cu înaintarea în vârstă, astfel că afectează 50% dintre persoanele cu vârste peste 60 ani.

Morfologic, diverticuli colonici se prezintă, în general, ca dilatații saculare multiple ale peretelui colonic, mici, de 0,5-1 cm diametru, distribuite regulat de-a lungul teniilor colonice. Se localizează cel mai frecvent în colonul sigmoid. Au un perete subțire, constituit din mucoasă atrofică, submucoasă și musculară proprie foarte subțire sau absentă.

Obstrucția diverticulilor determină modificări inflamatorii, rezultând **diverticulita** și peridiverticulita. Alte complicații posibile sunt: perforația, hemoragia, formarea de stricturi prin fibroză, abcesele pericolonice, formarea de fistule, peritonita.

TUMORILE INTESTINULUI GROS

TUMORI BENIGNE

Polipii adenomatoși reprezintă principalele tumori benigne ale intestinului gros, având structură de adenom tubular, vilos sau tubulo-vilos.

Aproape jumătate din polipii adenomatoși ai colonului se localizează în regiunea recto-sigmoidiană, putând fi astfel ușor depistați prin tușeu rectal sau prin sigmoidoscopie.

- **Adenoamele tubulare** constituie 2/3 din polipii adenomatoși ai colonului. Ele apar sub forma unor noduli cu diametrul sub 2 cm, suprafață netedă, sesili sau atașați mucoasei printr-un mic pedicul. *Microscopic*, adenoamele tubulare sunt constituite din structuri glandulare tubulare, mai mult sau puțin uniforme, separate prin benzi subțiri de stromă conjunctivo-vasculară.
- **Adenoamele vilozice** se dezvoltă cu precădere în regiunea recto-sigmoidiană, ca formațiuni conopidiforme cu bază largă de implantare și cu diametrul care depășește, de obicei, 2 cm, putând ajunge chiar la 10-15 cm. *Microscopic* sunt constituite din structuri digitiforme subțiri, alungite, amintind vilozitățile intestinale. În alcătuirea lor au un ax central conjunctivo-vascular tapetat de celule epiteliale glandulare cilindrice, cu nuclei situați bazal.
- **Adenoamele tubulo-vilozice** asociază aspecte ale celor două tipuri de adenom.

Polipii adenomatoși, cu deosebire cei vilozici, au o mare tendință la malignizare. Transformarea malignă pare să fie în strânsă corelație cu dimensiunea tumorii, riscul acestei transformări fiind foarte crescut în cazul tumorilor cu dimensiuni mai mari de 2 cm.

Polipoza familială a colonului este o boală ereditară cu transmitere autozomal-dominantă, caracterizată prin prezența a sute de polipi

adenomatoși (mai ales tubulari), în special în regiunea recto-sigmoidiană. Deși polipii sunt prezenți încă de la vârsta de 10 - 15 ani, boala se manifestă clinic, de obicei, după vârsta de 35 de ani, când transformarea malignă este deja prezentă la mai mult de jumătate dintre bolnavi.

În afara polipilor adenomatoși, în intestinul gros se pot întâlni și **polipi neneoplazici**:

- **polipii hiperplazici** sunt formațiuni nodulare mici (0,5 cm diametru), sesile, adesea multiple, constituite din cripte glandulare alungite și adesea dilatate chistic, mărginite de celule globuloase mucosecretoare și de celule absorbante;
- **polipii juvenili**, unici sau multipli, se dezvoltă mai frecvent în rect, ca formațiuni polipoide pediculate, cu suprafața netedă, alcătuite din glande dilatate chistic, incluse într-o stromă conjunctivo-vasculară;
- **polipii inflamatori** se întâlnesc în colita ulcerativă și în boala Crohn, fiind constituiți din mucoasă intestinală regenerată și țesut de granulație;
- **polipii limfoizi**, localizați de regulă în rect, au aspectul unor noduli mici, sesili, cu diametrul variabil, de la 0,5 cm până la 5 cm. Structural, ei reprezintă o aglomerare de foliculi limfoizi cu centri germinativi, situați în submucoasă și acoperiți de mucoasa rectală.

TUMORI MALIGNE

Tumorile maligne ale intestinului gros se numără printre cele mai frecvente cancere umane, ocupând, în țările dezvoltate, locul al doilea după cancerul pulmonar la bărbați și locul al treilea după cancerul mamar și cancerul pulmonar la femei.

Între **factorii de risc** pentru apariția cancerului colo-rectal amintim:

- **vârsta** - înaintarea în vârstă constituie probabil cel mai important factor de risc pentru cancerul colo-rectal în populația generală, acest risc crescând ferm după 50 de ani, dublându-se apoi cu fiecare decadă și atingând cota maximă în jurul vârstei de 75 de ani;
- **prezența, în antecedente, a polipilor adenomatoși** amplifică riscul dezvoltării ulterioare a cancerului colo-rectal;
- **colita ulcerativă și boala Crohn** – se asociază cu un risc de apariție a cancerului colo-rectal proporțional cu durata și extinderea la nivelul colonului a leziunilor respective;
- **polipoza familială a colonului**;
- **factorii genetici** - aproximativ 20% dintre pacienții cu cancer colo-rectal au rude de gradul I sau II cu această patologie. În 5-10% din

cazuri, pacienții dezvoltă cancer colo-rectal ereditar nonpolipozic (sindromul Lynch);

- **alimentația** bogată în carne și grăsimi animale, **fumatul** și **consumul de alcool** reprezintă factori de risc incriminați în apariția cancerului colo-rectal.

Macroscopic, cancerul colo-rectal poate îmbrăca aspect polipoid, ulcerativ sau infiltrativ (inelar și constrictiv, stenozant). Cancerele polipoide sunt mai obișnuite în jumătatea dreaptă a colonului, în special în cec, pe când cele inelare, stenozante se localizează mai frecvent în segmentul distal al intestinului gros. Ulcerația secundară a tumorii, indiferent de modalitatea inițială de creștere, este obișnuită.

Microscopic, marea majoritate a cancerelor colo-rectale sunt **adenocarcinoame**. În general ele sunt bine diferențiate și secretă mici cantități de mucină. Adenocarcinoamele care secretă o cantitate apreciabilă de mucină se numesc **adenocarcinoame mucinoase (coloide)**. Ocazional, celulele mucosecretante în "inel cu pecete" reprezintă populația tumorală predominantă, particularitate care indică un prognostic mai rezervat.

Diseminarea cancerului colo-rectal. În dezvoltarea sa, tumora infiltrază pătura musculară, seroasa și grăsimea periintestinală, metastazând apoi pe cale limfatică în limfonodulii regionali și pe cale venoasă în ficat (75% dintre metastaze sunt hepatice), plămâni și oase.

Prognosticul cancerului colo-rectal depinde mai mult de profunzimea invaziei tumorii în grosimea peretelui intestinal decât de forma sa histologică. În general, cancerele colonului distal și ale rectului au creștere mult mai infiltrativă comparativ cu cele ale colonului drept și deci, un prognostic mult mai sever.

Alte tumori maligne ale intestinului gros, mai rar întâlnite, sunt reprezentate de **neoplasmele neuroendocrine, limfoamele primare, GIST - urile** (tumori rar întâlnite).

Tumorile maligne ale anusului reprezintă 2% din cancerele intestinului gros și se întâlnesc de obicei după vârsta de 50 ani, cu ușoară predominanță la femei. **Microscopic** pot fi **carcinoame scuamoase, adenocarcinoame, neoplasme neuroendocrine și melanoame maligne**.

HEPATITELE

Hepatitele sunt inflamații difuze ale ficatului, de etiologie variată (virală, microbiană, etanolică, toxică medicamentoasă, profesională etc.), cu evoluție acută sau cronică.

Hepatita acută virală

Hepatita acută virală poate fi definită ca o infecție virală a hepatocitelor, care produce necroze hepatocitare și inflamație difuză a parenchimului. Peste 95% dintre hepatitele virale sunt cauzate de infecția cu virusurile hepatitice A, B și C. Un al patrulea virus (virusul hepatitic D) a fost găsit numai în asociere cu hepatita B. În epidemiile de hepatită virală din țările subdezvoltate a fost identificat virusul hepatitic E.

Hepatitele cronice

Hepatitele cronice pot fi induse de virusul hepatitic B (cu sau fără asociere cu virusul hepatitic D), de virusul hepatitic C, de medicamente sau substanțe toxice, de consumul de alcool sau pot apărea în contextul unor boli metabolice (boala Wilson, deficitul de alfa-1 antitripsină, hemocromatoză). De asemenea, pot avea o etiologie autoimună.

Hepatita virală cronică

O hepatită virală nevindecată timp de 6 luni este considerată hepatită cronică. **Morfologic**, se recunosc două tipuri de hepatită cronică postvirală, cu prognostic net diferit:

- hepatita cronică fără semne de activitate (de tip persistent), în care inflamația se limitează la spațiile porte;
- hepatita cronică activă, cu alterări mult mai exprimate, portale și parenchimotoase și cu fibroză progresivă ce culminează cu ciroza hepatică.

Hepatita cronică fără semne de activitate (de tip persistent)

Este privită ca o formă ușoară de boală, cu evoluție benignă și se manifestă clinic prin oboseală, dureri abdominale vagi și uneori intoleranță la grăsimi. Ficatul poate fi ușor mărit în volum. În cazurile "asimptomatice" se remarcă o creștere minimă sau sporadică a nivelului transaminazelor serice.

Microscopic este caracteristic infiltratul limfocitar limitat la spațiile porte, fibroză portală absentă sau ușoară și respectarea limitantei lobulare (așa zisa **portită cronică regulată**). Necrozele hepatocitare și infiltratul inflamator lobular sunt minime, iar celulele Kupffer nemodificate. Unele hepatocite pot avea citoplasma bogată, eozinofilă, granulară (**hepatocite „în sticlă lăcuită”** - „**ground glass hepatocytis**”), corelată cu prezența AgHBs.

Nu se poate face o distincție morfologică între hepatitele cronice persistente cauzate de infecția cu virus hepatitic B sau C. Oricum, hepatocitele "în sticlă lăcuită" lipsesc în hepatita cronică C.

Hepatita cronică fără semne de activitate (de tip persistent) este privită ca o sechelă a unei hepatite acute virale, clinic manifestă sau subclinică. Progresia leziunilor spre ciroza hepatică nu a fost raportată, dar în unele cazuri s-a semnalat virarea tabloului lezional spre hepatita cronică activă. A fost remarcată totodată transformarea, sub tratament, a hepatitei cronice active în hepatită fără semne de activitate.

Hepatita cronică activă

Hepatita cronică activă este o boală inflamatorie necrozantă care poate progresa spre ciroză hepatică. Se întâlnește mai frecvent la femei și evoluează de obicei insidios, cu simptome nespecifice: anorexie, oboseală, dureri abdominale vagi, artralгии, erupții cutanate etc. Ficatul, de volum normal sau ușor mărit, are inițial suprafața netedă, dar cu timpul, aceasta poate deveni granulară.

Microscopic, infiltratul inflamator cronic și necrozele hepatocitare, izolate sau în microfocare, sunt dispersate neregulat în lobulii hepatocitari. Spațiile porte apar lărgite și infiltrate bogat cu limfocite, macrofage și ocazional cu plasmocite. Infiltratul inflamator portal depășește limitanta lobulară și pătrunde în porțiunile periferice ale lobulilor hepatici adiacenți, disociind și înconjurând hepatocite izolate sau grupuri de hepatocite. Limita dintre spațiul port și lobulii hepatici (zona periportală), devine astfel neregulată, aspect etichetat cu termenul de „*piecemeal necrosis*” sau *necroză periportală (hepatită de interfață)* și considerat, până de curând, o trăsătură caracteristică hepatitei cronice agresive. Se știe însă acum că „*piecemeal necrosis*” se întâlnește și în alte boli cronice hepatice și chiar în hepatitele acute, astfel încât valoarea sa diagnostică trebuie privită cu rezerve.

În spațiile porte lărgite se observă adeseori proliferarea marcată a canaliculelor biliare, reprezentând, probabil, un răspuns nespecific la agresarea cronică a ficatului. Pot fi observate, frecvent, necroze hepatocitare izolate, corpi acidofili, hepatocite balonizate. Celulele Kupffer sunt de obicei hiperplaziate.

În cazurile cu tendință la progresie rapidă spre ciroză, se observă cordoane de infiltrat inflamator cronic și fascicule de fibre colagene care, substituindu-se hepatocitelor dispărute sau necrozate, fac legătura între spațiile porte vecine sau/și între spațiile porte și venele centrolobulare - aspecte de „*bridging necrosis*” sau *necroze în punți* porto-portale și porto-

centrolobulare. La bolnavii cu hepatită cronică activă B, celulele „ground-glass” sunt rare în zonele de necroză și de inflamație, fiind probabil distruse prin reacții imune.

Faza evolutivă finală a hepatitei cronice active se caracterizează prin prezența de septuri colagene dense care dezorganizează arhitectura lobulară, fragmentează ficatul în noduli hepatocelulari, prefigurând tabloul morfologic al cirozei hepatice.

În evaluarea bolnavului cu hepatită cronică activă trebuie avută în vedere lipsa unor corelații anatomo-clinice satisfăcătoare. Bolnavii cu semne clinice minime de boală și cu creștere moderată a activității transaminazelor serice, pot prezenta în materialul de biopsie hepatică leziuni morfologice severe de hepatită cronică activă cu progresie spre ciroză.

Puncția-biopsie hepatică (PBH) este o metodă invazivă de evaluare a modificărilor din hepatitele cronice, care poate provoca o serie de efecte adverse, unele grave: durere, hemoragie, perforație, infecție și chiar decesul pacientului. Rezultatul se obține abia la o săptămână-două după realizarea procedurii, iar pacientul necesită spitalizare și supraveghere aproximativ 24 de ore, cu creșterea costurilor investigației.

Până nu demult, PBH a avut o însemnătate deosebită în aprecierea severității hepatitelor cronice, fiind propuse diferite scoruri histologice (cele mai utilizate - scorul Knodell și METAVIR), care evaluează activitatea necro-inflamatorie (gradul bolii) și progresia fibrozei (stadiul bolii). În prezent PBH a fost înlocuită de investigații mai puțin invazive.

Fibroscan-ul (elastografia hepatică) este o tehnică modernă, non-invazivă care evaluează duritatea hepatică, ca marker al severității fibrozei hepatice în bolile cronice de ficat.

Fibroscan-ul este simplu de realizat, se poate repeta o dată la 3-6 luni, rezultatul este eliberat pe loc, pacientul nefiind internat și, cel mai important, determină gradul de fibroză dintr-un volum hepatic de 100 de ori mai mare decât cel determinat în cazul puncției hepatice.

CIROZA HEPATICĂ

Ciroza este definită ca o distrucție a arhitecturii lobulare normale a ficatului prin septuri fibroase care încorsetează noduli de hepatocite regenerate. Ea reprezintă stadiul final al unor boli cronice hepatice, fiind rezultatul unui proces persistent de necroză a hepatocitelor, însoțit de reacții inflamatorii, fibroză și de regenerarea compensatorie a hepatocitelor. Atât necroza cât și regenerarea hepatocitelor se produc în focare, ducând la

dezorganizarea arhitecturii lobulare normale. Leziunile sunt ireversibile și difuze, interesând întregul ficat. Fibroza și alterarea arhitecturii lobulare hepatice antrenează modificări severe ale vascularizației intrahepatice, cu pierderea relației normale dintre venele centrolobulare și spațiile porte, perturbarea circulației sanguine intrahepatice și hipertensiune portală.

Macroscopic, ficatul cirotic este de obicei micșorat în volum și greutate (scăzând adeseori sub 1 kg). În unele forme de ciroză însă, ca de exemplu în ciroza etanolică, volumul ficatului poate fi normal sau chiar mai mare, din cauza încărcării grase concomitente sau preexistente sau a regenerărilor hiperplazice nodulare excesive.

Suprafața ficatului este neregulată, nodulară, cu noduli mici și relativ uniformi (ciroza micronodulară), cu noduli mari (ciroza macronodulară) sau cu noduli mici și mari (ciroza mixtă). Marginea anterioară este ascuțită, consistența este crescută, dură, iar culoarea variabilă, în funcție de etiologie.

Microscopic, tabloul lezional al cirozei hepatice, în diferitele sale forme, este dominat de caracterul nodular al leziunilor.

Ciroza micronodulară (denumită inițial ciroză Laënnec, în onoarea medicului francez care a descris-o cu acuratețe pentru prima dată) etalează noduli cu puțin mai mari decât lobulii, cu diametrul sub 3 mm. Acești micronoduli hepatocitari nu respectă structura lobulară normală a ficatului, cu spații porte și vene centrolobulare. Ei sunt separați, de obicei, prin septuri subțiri, dar apariția unor focare neregulate de colaps al parenchimului hepatic poate duce și la formarea de septuri conjunctive largi. În stadiul activ al cirozei, septurile conjunctive sunt populate cu numeroase celule inflamatorii mononucleare și cu canalicule biliare proliferate. Prezența în aceste septuri a capilarelor și a venulelor, a fibroblastelor și a celulelor inflamatorii mononucleare, imprimă aparența unui țesut conjunctiv tânăr similar țesutului de granulație din alte organe.

Prototipul cirozei micronodulare este ciroza alcoolică, dar aspectul micronodular poate fi observat și în ciroza biliară primară și secundară, în hemocromatoză, în boala Wilson, în cirozele din bolile metabolice moștenite etc.

Ciroza macronodulară este cunoscută și sub denumirea de ciroză postnecrotică, posthepatitică sau multilobulară. Nodulii hepatocitari sunt, în acest caz, mari și conțin adesea spații porte și canale venoase eferente, ceea ce sugerează că procesul inițial s-a soldat cu necroze multilobulare care s-au vindecat prin formarea unor cicatrici largi, în jurul a mai mult de un singur lobul hepatic. Oricum, se acceptă în prezent posibilitatea convertirii modelului micronodular într-unul macronodular, prin continuarea procesului de regenerare, cu expansiunea nodulilor existenți. Se știe acum

că o ciroză etanolică, inițial micronodulară, se transformă, în câțiva ani, într-una macronodulară, în condițiile în care bolnavul nu renunță la consumul de alcool.

În ciroza macronodulară, septurile conjunctive sunt largi și conțin elemente ale spațiului port preexistent, celule inflamatorii mononucleare și ducturi biliare proliferate. Ciroza macronodulară este asociată clasic cu hepatita cronică activă.

Cauzele cirozei hepatice sunt multiple și variate. Etiopatogenic deosebit:

- ciroza alcoolică (etanolică)
- ciroza posthepatitică
- ciroza biliară primară
- ciroza biliară secundară
- ciroza din hemocromatoză
- ciroza din boala Wilson
- ciroza din fibroza chistică
- ciroza din galactosemie
- ciroza din talasemie
- ciroza copiilor indieni
- ciroza cardiacă.

Ciroza alcoolică se întâlnește mai frecvent la bărbați cu vârste cuprinse între 40 și 70 de ani. Pe măsură ce încărcarea grasă diminuează odată cu progresia bolii, volumul și greutatea ficatului cirotic se reduc, culoarea devine galben-roșietică (de altfel, denumirea de ciroză dată de Laënnec derivă de la cuvântul grecesc *Kirrhos* care înseamnă roșietic sau galben-brun). Aspectul inițial este cel al cirozei micronodulare, dar odată cu progresia colapsului hepatocitar aspectul poate deveni mixt sau predominant macronodular.

Steatoza hepatică și prezența corpilor Mallory sunt elemente utile pentru diagnostic. Septurile conjunctive sunt subțiri, regulate și adeseori cu traiect porto-centrolobular. Infiltratul limfocitar nu este prea accentuat, iar proliferarea ductelor biliare este redusă. Limita dintre nodulii hepatocitari și septurile fibroase este destul de regulată. Progresia leziunilor este mult mai lentă față de alte tipuri de ciroză și, prin renunțarea la consumul de alcool, se pot obține ameliorări consistente.

În **ciroza posthepatitică (postvirală)**, volumul ficatului se reduce mult, iar arhitectura lobulară nu este complet ștearsă - ciroză macronodulară. Hepatocitele au volum variabil și se observă frecvent hepatocite cu nucleu hipertrofic sau binucleate. Septurile conjunctive sunt groase, constituite din țesut conjunctiv tânăr bogat în fibroblaste și infiltrat

cu numeroase limfocite. Proliferarea ductelor biliare este de obicei marcată, comparativ cu cea din ciroza etanolică, iar limita dintre nodulii hepatocitari și septurile conjunctive este neregulată.

Ciroza posthepatitică se întâlnește mai frecvent la femei și de obicei la vârste mai tinere comparativ cu ciroza alcoolică. Splenomegalia este adeseori prezentă.

Prognosticul este întunecat, hipertensiunea portală și necroza hepatocitelor avansând mai rapid decât în ciroza alcoolică. S-a remarcat totodată incidența crescută a carcinoamelor hepatocelulare, mai ales în condițiile persistenței AgHBs.

Ciroza biliară primară este o boală cronică a ficatului caracterizată prin distrucția ductelor biliare intrahepatice (colangită distructivă nesupurativă). Se întâlnește la femei de vârstă medie și este considerată o boală autoimună caracterizată clinic prin coleastă progresivă.

După o perioadă asimptomatică, mai mult sau mai puțin îndelungată, boala se manifestă prin oboseală, prurit, icter, hepatomegalie, creșterea fosfatazei alcaline și mai puțin a bilirubinei serice, tulburări de absorbție a vitaminei D și a calciului, osteomalacie și osteoporoză etc.

În dinamica procesului lezional se pot distinge: stadiul inițial al leziunilor distructive ale ducturilor biliare, stadiul cicatricial și stadiul terminal, cirotic.

Faza inițială este dominată de colangita distructivă cronică cu caracter segmentar, care afectează ductele biliare intrahepatice mici și mijlocii. Acestea sunt înconjurată de un număr mare de limfocite printre care se pot găsi și câteva plasmocite și macrofage. Uneori, în spațiile porte sunt prezente numeroase eozinofile, dar granulocitele sunt rar întâlnite. Epiteliul ductal apare hiperplaziat, stratificat, câteodată cu proiecții papilifere. Necroza unor celule epiteliale și ulcerarea sunt obișnuite. În unele spații porte pot fi prezenți foliculi limfoizi cu centri germinativi, iar în lobulii hepatocitari, de altfel normali, poate fi remarcată o ușoară coleastă centrală.

În **stadiul cicatricial**, ca urmare a procesului inflamator distructiv din etapa anterioară, ductele biliare mici au dispărut iar cele mijlocii s-au cicatrizat. Infiltratul inflamator portal, deși mai redus cantitativ, persistă și alterează limitanta lobulară, infiltrând periferia lobulilor hepatici și realizând imagini care mimează aspectele de "piecemeal necrosis" din hepatita cronică activă. Caracteristică pentru această etapă lezională este proliferarea marcată de canalicule biliare în spațiile porte. Treneuri fibroase hipocelulare pătrund dinspre spațiile porte în parenchimul lobular și încep

să încercuiască unii lobuli. Colestaza poate fi severă și este evidentă mai ales la periferia spațiilor porte.

Etapă finală o constituie ciroza, cu ficat micșorat în volum, micronodular, verzui-negricios. În septurile fibroase și în nodulii hepatocitari infiltratul inflamator este discret, ducturile biliare mici sunt dispărute, iar cele medii mult reduse numeric.

Ciroza biliară secundară

Obstrucția prelungită a căilor biliare extrahepatice, prin litiază biliară, tumori ale căilor biliare, cancer al capului pancreatic sau al ampulei Vater, adenopatii de vecinătate, stricturi postoperatorii, atrezie biliară congenitală etc. pot duce în final la ciroză biliară secundară (obstructivă).

În stadiul precirotic, ficatul este mărit în volum, de culoare verde-murdar, supraîncărcat cu bilă. Colestaza centrolobulară inițială se însoțește de edem al spațiilor porte și în materialul biopsic este dificil a diferenția, în această fază, colestaza extrahepatică de variate forme ale colestazei intrahepatice. Odată cu prelungirea obstrucției, în spațiile porte apar celulare inflamatorii mononucleare, iar ductele biliare, dilatate și sinuoase, tapetate de epiteliu cubic, proliferază intens. Colestaza se extinde adeseori și în periferia lobulilor hepatici. Prin ruperea ductelor biliare dilatate se formează lacuri biliare înconjurate de hepatocite degenerate, o trăsătură caracteristică a obstrucției biliare extrahepatice. Revărsatele biliare apărute în spațiile porte atrag în jurul lor histiomafoage, lipofage, cu formare de granuloame. Hepatocitele cu conținut excesiv de pigmenți biliari degenerază. Necrozele hepatocitare intralobulare izolate, necrozele periportale și reacțiile inflamatorii din spațiile porte sunt în această etapă foarte pronunțate. Cu timpul, spațiile porte se măresc și se fibrozează. În această etapă, fibroza periductală concentrică, în foi suprapuse, este semnificativă. Ca și în alte forme de ciroză caracterizate prin necroză periportală, în unele cazuri de obstrucție biliară extrahepatică prelungită, se dezvoltă septuri fibroase porto-portale care disecă parenchimul hepatic, cu constituirea tabloului unei ciroze micronodulare.

Efectele și complicațiile cirozei hepatice

Ciroza hepatică are două efecte importante: hipertensiunea portală și insuficiența hepatocelulară.

Hipertensiunea portală este consecința alterării circulației sanguine intrahepatice, în urma bulversării arhitecturii lobulare normale și compresiunii exercitate asupra ramificațiilor venei porte de către nodulii hepatocitari de regenerare și de către țesutul fibros care fragmentează haotic parenchimul hepatic. La rândul său, hipertensiunea portală are trei complicații majore: varicele esofagiene, ascita și splenomegalia.

- **Varicele esofagiene** reprezintă dilatarea exagerată a venelor submucoase din treimea inferioară a esofagului (vene comunicante între sistemul venos port și cel cav). Ruperea varicelor esofagiene poate cauza hemoragii fatale. Concomitent cu varicele esofagiene se pot întâlni varicozități ale venelor hemoroidale și dilatații ale venelor epigastrice (recunoscând același mecanism de producere).
- **Ascita** (acumularea de lichid în cavitatea peritoneală) apare ca rezultat al efectului cumulat al hipertensiunii portale (mai ales în ciroza decompensată), al retenției de apă și sodiu, al scăderii presiunii oncotice plasmatică și al transudării limfei în cavitatea peritoneală.
- **Splenomegalia** este prezentă în majoritatea cazurilor de ciroză hepatică, fiind un semn important al hipertensiunii portale. Se însoțește adesea de sindromul de hipersplenism, cu scăderea numărului elementelor figurate sanguine. Splina este mare (depășind uneori 1000 g), cu suprafața de secțiune de culoare roșu-intens, uniformă. *Microscopic*, sinusoidale sunt dilatate, pline cu hematii, având pereții îngroșați, fibrozați, tapetați de celule reticuloendoteliale hiperplaziate. Prezența frecventă a focarelor de hemoragie duce la formarea unor noduli fibroși care conțin calciu și hemosiderină (corpuri Gamna-Gandy).

Insuficiența hepatocelulară este cauzată de reducerea numărului hepatocitelor, deci a masei celulare hepatice funcționale.

Cu excepția cirozelor biliare, icterul nu este evident în cirozele latente și în formele medii de boală. Intensificarea icterului sugerează o deteriorare accelerată a funcției hepatocitelor.

Pacienții cu ciroză hepatică survenită pe fondul unei hepatite B sau C au un risc de apariție a **carcinomului hepatocelular**.

TUMORILE FICATULUI

TUMORI BENIGNE

Tumori benigne ale ficatului, întâlnite mai rar în practica medicală, pot fi adenoame și hemangioame.

Adenomul hepatic

Adenomul hepatic - tumora benignă a hepatocitelor - apare de obicei la femei tinere, după utilizarea îndelungată a anticoncepționalelor orale.

De regulă este unic (rareori multiplu), bine delimitat, încapsulat și are dimensiuni variabile. Pe suprafața de secțiune are aspect palid, galben-cafeniu sau verzui, din cauza impregnării cu bilă, uneori cu focare de hemoragie. *Microscopic*, tumora este constituită din trabecule sau cordoane de celule asemănătoare hepatocitelor normale sau cu variații minime ale dimensiunii celulelor și nucleilor, cu absența spațiilor porte. Celulele componente pot fi uneori mari, cu citoplasmă omogenă, eozinofilă sau clară, bogată în glicogen. Rareori, hepatocitele formează structuri acinare cu conținut biliar.

Transformarea malignă este rară. Adenoamele cu mutații ale genei β -cateninei au un risc de evoluție spre carcinom hepatocelular.

Hemangiomul hepatic

Reprezintă cea mai frecventă tumoră benignă a ficatului care poate fi întâlnită la ambele sexe și la orice vârstă. Este asimptomatic, situat adesea subcapsular și are în general dimensiuni reduse (diametru mai mic de 2 cm). Au fost raportate însă și hemangioame hepatice voluminoase care pot fi confundate cu metastaze hepatice. Biopsia percutană oarbă a unei astfel de tumori poate provoca hemoragii peritoneale severe. *Microscopic*, hemangiomul hepatic este, de regulă, un hemangiom cavernos, alcătuit din spații vasculare largi, tapetate de celule endoteliale și dispuse într-o stromă conjunctivă.

Alte tumori hepatice rare sunt: adenomul ductelor biliare, hamartomul mezenchimal, hemangioendoteliomul, angiomiolipomul.

TUMORI MALIGNE

Tumorile maligne ale ficatului pot fi tumori primare, întâlnite mai rar (carcinomul hepatocelular, colangiocarcinomul, hepatoblastomul, hemangiosarcomul) sau tumori secundare (metastaze), mult mai frecvente.

Carcinomul hepatocelular, cea mai frecventă tumoră malignă primară a ficatului, se manifestă clinic prin creșterea în volum a ficatului, hepatalgii, ascită, tromboza venei porte, ocluzia venelor hepatice, varice esofagiene etc. Infecția cu virusurile hepatitice B sau C, ciroza alcoolică și alte forme de ciroză, hemocromatoza și mai rar deficitul de α_1 -antitripsină (α_1 -AT), expunerea la aflatoxine și la policlorura de vinil cresc riscul dezvoltării hepatocarcinomului.

Macroscopic, de cele mai multe ori tumora apare ca o *masă nodulară unică* și voluminoasă, moale, gălbui-hemoragică, adeseori cu

tentă verzuie, imprimată de impregnarea cu bilă. Mai rar se prezintă ca *tumora multifocală* alcătuită din noduli multipli de dimensiuni variabile sau ca un cancer *infiltrativ difuz*, larg diseminat, care interesează uneori întreg ficatul, pe fond cirotic.

Microscopic, carcinomul hepatocelular este de obicei un *carcinom trabecular (sinusoidal)*, constituit din trabecule groase de hepatocite, separate prin sinusoides. În subtipul *acinar* sau *pseudoglandular*, hepatocitele sunt dispuse în structuri glandulare. În citoplasma hepatocitelor pot fi identificate incluzii hialine acidofile, asemănătoare corpiilor Mallory și bilă. Multe carcinoame hepatice au un pattern mixt, cu zone trabeculare și acinare. *Carcinoamele* schirogene au o stromă conjunctivă bogată. Carcinoamele slab diferențiate sunt compuse din celule cu pleomorfism nuclear marcat, uneori cu prezența celulelor gigante anaplastice.

Nu se cunosc markeri IHC specifici pentru carcinomul hepatocelular. α -fetoproteina (AFP), α_1 -antitripsina (α_1 -AT), antigenul carcinoembrionar policlonal (CEAp), „hepatocyte paraffin-1” (Hep Par-1) și glypican-3 (Gly-3) sunt utili pentru stabilirea diagnosticului în cazurile dificile.

Carcinomul hepatocelular are mare tendință de a invada vasele, astfel că adeseori tumora se extinde în vena portă sau venele hepatice și de aici în vena cavă inferioară, putând ajunge în atricul drept. Tumora atinge adeseori dimensiuni apreciabile înainte de a metastaza. Metastazele intrahepatice extinse sunt caracteristice, iar cele extrahepatice afectează mai ales limfonodulii periportali și plămânii.

Colangiocarcinomul, tumoră malignă a epiteliului ductelor biliare de orice calibru este, de obicei, o tumoră solitară care se dezvoltă în absența cirozei, la pacienți cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani, fără diferențe legate de sex. *Microscopic*, este o tumoră cu arhitectură glandulară +/- papilară sau solidă, constituită din structuri glandulare tubulare tapetate de celule columnare sau cubice, cu nuclei rotunzi sau ovali și nucleoli indistincți. Glandele sunt separate printr-o stromă fibroasă densă ce include mici cuiburi de hepatocite restante. Tumora are, în general, evoluție mai lentă, cu tendință mai slabă la invazia venei porte și a venelor hepatice. Dă metastaze în limfonodulii regionali, pe suprafața seroasei peritoneale și la distanță, în plămâni.

Hepatoblastomul este o tumoră malignă rar întâlnită, de regulă la copii sub 3 ani și poate atinge dimensiuni mari, depășind uneori 25 de cm diametru. Este o tumoră cu caracter necrotic și hemoragic, constituită din celule epiteliale de tip embrionar și fetal care conțin glicogen și lipide și sunt dispuse în trabecule ce amintesc aspectul hepatocitelor. Întotdeauna fatală în absența tratamentului, tumora este de multe ori curabilă prin

rezeecție chirurgicală - hepatectomie parțială sau hepatectomie totală urmată de transplant hepatic, cu sau fără chimioterapie.

Angiosarcomul este cea mai comună tumoră malignă mezenchimală primară a ficatului, asociată cu expunerea îndelungată la clorură de vinil, dioxid de thoriu, arsenic și steroizi.

Se prezintă, de obicei, sub forma unor noduli hemoragici multipli, izolați sau fuzionați, constituiți din spații vasculare asemănătoare sinusoidelor sau dilatate, tapetate de celule endoteliale maligne fuziforme, cu nuclei neregulați, hiperchromi, adeseori cu bizarerii nucleare. Uneori sunt prezente zone solide de creștere, compuse din celule fuziforme, fără spații vasculare evidente. IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru markerii endoteliali: factorul VIII, CD31 și CD34. Angiosarcomul hepatic are un prognostic nefavorabil.

Metastazele hepatice sunt cele mai frecvente tumori maligne ale ficatului și reprezintă aproximativ 1/3 din totalitatea metastazelor canceroase. În ficat metastazează adesea cancerul gastro-intestinal, mamar, pulmonar, pancreatic și melanomul malign.

Macroscopic, ficatul este mult mărit în volum, de obicei cu noduli tumorali multipli cu centrul necrozat și hemoragic, care proemină pe suprafața organului. *Microscopic*, de cele mai multe ori metastazele reproduc aspectul morfologic al tumorii primare. Ocazional, ele sunt complet nediferențiate.

Între semnele clinice ale metastazelor hepatice, amintim: pierderea în greutate, hipertensiunea portală cu splenomegalie, ascită, hemoragii gastro-intestinale, adeseori icter și uneori insuficiență hepatică.

Mulți dintre pacienți decedază în intervalul de un an din momentul diagnosticării, dar rezeecția chirurgicală a unor metastaze solitare/reduce numeric și tratamentul oncologic actual pot prelungi viața acestor pacienți.

TRANSPLANTUL HEPATIC

Transplantul hepatic reprezintă înlocuirea ficatului bolnav cu fragmente de ficat sau cu un ficat întreg sănătos obținut de la o altă persoană (alogrefă). Transplantul hepatic este tratamentul optim pentru bolile hepatice cronice în stadiu final (ciroză hepatică) sau pentru insuficiența hepatică acută.

După transplantul hepatic pot apărea trei tipuri de rejet al grefei: rejetul supraacut, rejetul acut și rejetul cronic.

Rejetul supraacut se produce în decurs de minute sau ore de la procedura de transplant și este determinat de anticorpi anti-donor

preformați, care se leagă de antigenele de pe celulele endoteliale vasculare, activarea complementului producând distrucții tisulare profunde.

Rejetul acut se produce în primele zile sau săptămâni de la transplant și este mediat prin limfocitele T cu efect citotoxic direct sau prin intermediul citokinelor.

Rejetul cronic se manifestă clinic tardiv, după un an de la efectuarea transplantului.

Morfologic, în *rejetul acut* epiteliul ductelor biliare este lezat prin infiltratul inflamator mixt portal. Granulocitele eozinofile sunt aproape întotdeauna prezente. De asemenea, se poate observa atipia epitelului ductal și inflamația pereților vaselor din spațiul port. În *rejetul cronic* se observă o afectare a ductelor biliare interlobulare care sunt progresiv distruse cauzând colestază. Inflamația pereților vasculari poate duce la îngustarea sau obliterarea vaselor.

COLELITIAZA

Afecțiune relativ frecventă și adeseori asimptomatică, colelitiaza se definește prin prezența de calculi în vezicula biliară sau în căile biliare intra- sau extrahepatice. Majoritatea calculilor sunt radiotransparenți, dar pot fi ușor identificați ecografic.

Calculii de colesterol (conțin și cantități mici de săruri de calciu și mucină) sunt cei mai frecvenți. Sunt unici sau multipli, rotunzi sau ovali, cu diametrul cuprins între 1 și 4 cm, galbeni sau gălbui-albicioși, cu suprafața fin granulară și cu structură cristalină radiașă pe secțiune.

Calculii pigmentari negri (calculi pigmentari “puri”) sunt alcătuiți aproape exclusiv din bilirubinat de Ca. Sunt multipli, au formă neregulată, dimensiuni în general sub 1 cm, suprafața netedă și consistență dură sau sunt sfărâmicioși.

Calculii micști (calculi pigmentari cafenii) au în compoziția lor bilirubinat de Ca, colesterol, acizi biliari, săruri anorganice. Adeseori foarte numeroși, au dimensiuni între 0,1-2 cm și consistență crescută. Sunt fațetați și de culoare variată: albicioasă, rozată, brun-gălbuie, în funcție de compoziția păturii superficiale. Pe secțiune au aspect lamelar, cu straturi brune și palide alternante. Acești calculi se găsesc mai frecvent în ductele biliare intra- și extrahepatice decât în vezicula biliară.

Frecvența litiazei biliare crește cu vârsta, femeile fiind afectate cu predilecție. Între factorii care cresc riscul bolii amintim: sarcina (estrogenii stimulează secreția de către ficat a colesterolului și diminuează producerea de acizi biliari), utilizarea anticoncepționalelor orale, obezitatea,

predispoziția familială, dieta hipercalorică și bogată în colesterol, anomaliile metabolice asociate cu hipercolesterolemie (diabetul zaharat, unele hiperlipoproteinemii genetice, ciroza biliară primară).

În **patogeneza** litiazei biliare, rolul principal îl deține modificarea compoziției bilei.

În condițiile excesului de colesterol în bilă sau al deficitului de acizi biliari, colesterolul poate precipita sub formă de cristale, inițiind dezvoltarea calculilor. Pe lângă suprasaturația bilei cu colesterol, în formarea calculilor biliari intervin factori adiționali, ca de exemplu glicoproteinele mucinoase secretate de epiteliul veziculei biliare.

Stările hemolitice cronice (de exemplu din anemia falciformă și din talasemie) și ciroza hepatică (prin creșterea hemolizei sau prin alterarea hepatocitelor) sunt condiții care predispun la formarea calculilor pigmentari negri, în relație cauzală cu creșterea concentrației biliare a bilirubinei conjugate, urmată de precipitarea acesteia sub formă de bilirubinat de calciu, probabil în jurul unor conglomerate glicoproteice mucinoase. De cele mai multe ori nu poate fi evidențiată nici o cauză predispozantă în formarea acestor calculi.

Calculii micști sunt aproape întotdeauna asociați cu colangite bacteriene. *Escherichia coli* pare a fi cel mai frecvent germene implicat. Mai rar, asemenea calculi se întâlnesc la bolnavi cu obstrucție cronică mecanică a căilor biliare, produsă prin colangite sclerozante sau în urma cateterismului căilor biliare după intervenții chirurgicale. Formarea lor este legată tot de creșterea concentrației bilirubinei în bilă.

Clinic, deși litiaza biliară este de cele mai multe ori asimptomatică, în aproximativ 20% din cazuri ea generează tulburări diverse. Astfel, prezența calculilor poate iniția și întreține inflamația acută sau cronică a veziculei biliare (**colecistita**) și a căilor biliare (**colangita**). Ca rezultat al inflamației cronice îndelungate, pereții colecistului, mult îngroșați, se retractă uneori pe conținutul calculos. Prin efectul iritativ local, calculii favorizează dezvoltarea **cancerului veziculei biliare**.

Cele mai multe manifestări clinice și complicații sunt legate însă de obstrucția calculoasă a cisticului sau a canalului coledoc. Obstrucția cisticului este urmată de retenția bilei și substituirea componentelor acesteia prin secreția mucinoasă a glandelor mucoase - **hidropsul vezicular (mucocelul)**.

Prin infecție microbiană secundară se poate produce uneori **empiemul vezicular**. Migrarea calculilor în ductele biliare este însoțită de dureri intense, sub forma **colicilor biliare**. **Icterul mecanic**, uneori intermitent și mai rar **ciroza biliară secundară**, pot fi efecte ale obstrucției biliare calculoase.

Inclavarea unui calcul în ampula Vater este nu de puține ori implicată în producerea **necrozei hemoragice acute** a pancreasului, prin refluarea bilei în ductele pancreatice. Rareori, calculii mai mari pot migra, prin erodare, în duoden sau chiar în colon, antrenând prin contracția spastică a musculaturii intestinale, o ocluzie intestinală acută - **ileusul biliar**.

COLECISTITELE

Colecistitele, care sunt definite ca inflamații ale veziculei biliare, pot fi acute sau cronice și reprezintă o cauză frecventă a durerilor abdominale.

Colecistita acută

Colecistita acută este o inflamație difuză a veziculei biliare, secundară de obicei obstrucției cisticului și manifestată inițial prin dureri în hipocondrul drept. Majoritatea bolnavilor au avut în antecedente colici biliare și adeseori vezicula biliară este palpabilă. Un icter ușor, cauzat de obstrucția calculoasă sau prin edem a coledocului, este prezent în unele cazuri. De cele mai multe ori manifestările acute cedează într-o săptămână. Persistența durerii, febrei și leucocitozei indică progresia leziunilor și necesitatea colecistectomiei. Vindecarea procesului inflamator se face cu fibroza pereților veziculei biliare și cu perturbarea funcționalității normale a acesteia.

În **patogeneza** bolii, litiaza biliară (prezentă în 90 - 95% din cazuri) și hiperconcentrația bilei sunt elemente esențiale. Colecistite necalculoase pot fi întâlnite însă uneori în septicemii, traumatisme severe, infecții ale veziculei biliare cu *Salmonella typhi* și în poliarterita nodoasă. Infecția bacteriană este însă, de obicei, secundară obstrucției biliare și numai rareori apare ca eveniment inițial.

Morfologic, alterările pot fi discrete, de tipul inflamației catarale sau severe - inflamație supurativă, hemoragică, gangrenoasă. Colecistul este destins, cu pereți îngroșați, edemațiați, mucoasa de culoare roșie și seroasa acoperită cu exsudat fibrinos prin care se realizează aderențe cu organele vecine. Conținutul veziculei biliare este reprezentat de un exsudat inflamator vâscos amestecat cu bilă. Uneori, acesta devine net purulent - **empiem vezicular**.

Microscopic, edemul și hemoragia constituie, la început, modificările cele mai exprimate din pereții îngroșați ai colecistului, în timp ce infiltratul granulocitar este de obicei discret. Consecutiv infecției bacteriene secundare, în pereții colecistului apar zone extinse de supurație.

În mucoasă pot fi observate leziuni ulcerative, iar în cazuri severe, necroze gangrenoase extinse - **colecistită gangrenoasă**, care pot duce la **perforație și peritonită biliară**.

De cele mai multe ori difuziunea conținutului evacuat din vezicula perforată este împiedicată prin aderențele inflamatorii, procesul inflamator rămânând localizat în jurul colecistului - **abces pericolecistic**.

Colecistita cronică

Colecistita cronică, cea mai frecventă afecțiune a veziculei biliare, poate să apară după puseuri repetate de colecistită acută, dar și în absența acestora și este aproape întotdeauna asociată cu litiaza.

Adeseori boala evoluează insidios, cu semne nespecifice de disconfort abdominal. Pe de altă parte, durerile din hipocondrul drept pot fi tipice, sugestive și uneori episodice.

Macroscopic, pereții veziculei biliare sunt de obicei îngroșați, duri și cu aderențe fibroase față de structurile vecine, ca urmare a puseurilor anterioare de colecistită acută. Mucoasa este atrofiată, cu ulceratii focale sau rămâne intactă. În procesele inflamatorii de lungă durată, pereții fibrociatriciali ai colecistului pot fi în întregime calcificați - „**vezicula de porțelan**”.

Microscopic se observă fibroză difuză cu atrofia muscularei și infiltrat inflamator cronic, de intensitate variabilă, în toate straturile peretelui colecistic. Ocazional, la nivelul mucoasei se pot întâlni **colegranuloame**, reacții granulomatoase constituite din macrofage încărcate cu colesterol, celule gigante multinucleate, limfocite și fibroblaste. Uneori, structuri glandulare ale mucoasei pătrund în pătura musculară realizând sinusurile Rokitansky - Aschoff.

Colesteroloza veziculei biliare este consecința înmagazinării esterilor de colesterol în macrofagele din corionul mucoasei veziculei biliare. Pe suprafața roșetică sau verzuie a mucoasei se identifică mici puncte gălbui care îi imprimă aspect de „**veziculă fragă**”. Prin amplificarea acestor depozite se pot constitui mici formațiuni proeminente care ar reprezenta nucleele de precipitare ale viitorilor calculi.

TUMORILE VEZICULEI BILIARE ȘI ALE CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

TUMORI BENIGNE

Tumorile benigne ale colecistului și căilor biliare extrahepatice sunt rareori întâlnite. Au fost descrise **papiloame** ale veziculei biliare, unice sau multiple, asociate, în majoritatea cazurilor, litiazei biliare. Mai pot fi întâlnite **adenomioame, glandulare mucoase** asociate, de asemenea, litiazei, **adenomioame, lipoame, leiomioame, mixoame**.

Aceleași tipuri de tumori benigne pot afecta și căile biliare extrahepatice și au o importanță clinică mai mare, deoarece sunt implicate în producerea icterului mecanic.

TUMORI MALIGNE

Cele mai obișnuite tumori maligne ale veziculei biliare sunt adenocarcinoamele. Ele se asociază, de obicei, unei litiaze sau unei colecistite cronice și se întâlnesc într-o proporție mult mai mare la femei, de obicei cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani. Clinic, au o simptomatologie similară litiazei și sunt diagnosticate, de obicei, incidental, în piesele de colecistectomie.

Macroscopic, tumora se localizează de cele mai multe ori în regiunea fundică a veziculei biliare și crește infiltrativ, cu îngroșarea și indurarea progresivă a pereților colecistului. Rareori are aspect fungos - papilar sau gelatinos.

Microscopic, cel mai frecvent întâlnit este **adenocarcinomul** bine diferențiat, uneori cu aspect papilar și mai rar **carcinomul mucinos**. Ocazional poate fi observat și **carcinomul scuamos**, dezvoltat pe fondul unor focare de metaplazie scuamoasă a epiteliului glandular.

În evoluția sa, cancerul veziculei biliare infiltrază parenchimul hepatic și dă metastaze în limfonodulii regionali, dar și metastaze pulmonare, osoase etc. (produse pe cale hematogenă). Prognosticul este sever, supraviețuirile la 5 ani nedepășind 3% din cazuri.

Cancerul căilor biliare extrahepatice, aproape întotdeauna un adenocarcinom, se întâlnește mult mai rar comparativ cu cancerul veziculei biliare și se manifestă, tipic, prin icter mecanic. Tumora crește vegetant intraluminal sau infiltrativ difuz. Deși sever, prognosticul este mai favorabil comparativ cu cel al cancerului veziculei biliare, datorită manifestărilor clinice care conduc la un diagnostic mai precoce.

Canalul coledoc poate fi obstruat și printr-un **adenocarcinom al ampulei Vater**. La un număr redus de bolnavi, simptomatologia inițială de icter mecanic se poate asocia cu cea de pancreatită. Rezecția chirurgicală a cancerului ampulei Vater permite supraviețuiri de peste 5 ani în aproximativ 35% din cazuri.

PANCREATITA ACUTĂ HEMORAGICĂ (NECROZA HEMORAGICĂ ACUTĂ A PANCREASULUI)

Întâlnită mai frecvent după vârsta de 40 de ani, necroza hemoragică acută a pancreasului (pancreatita acută hemoragică) se asociază adeseori cu abuzul de alcool (mai ales la bărbați) sau cu suferințe biliare (în special la femei).

Clinic, boala debutează brusc, cu dureri epigastrice intense care iradiază spre coloana vertebrală, însoțite de grețuri și vărsături. În câteva ore se instalează colapsul vascular periferic și starea de șoc. Din acinii pancreatici alterați sunt deversate în sânge și în cavitatea peritoneală enzimele pancreatice digestive. Creșterea amilazei și lipazei serice în primele 24 - 72 ore de la debutul bolii, reprezintă un element important de diagnostic.

Etiopatogenic, leziunile din pancreatita acută hemoragică sunt consecința activării anormale a enzimelor digestive pancreatice în însăși grosimea organului, cu digestia țesutului pancreatic. Deși unele aspecte nu sunt pe deplin clarificate, între factorii care inițiază această activare sunt menționați:

- obstrucția calculoasă sau sub efectul alcoolului a ductelor pancreatice, cu creșterea presiunii intraductale a produșilor de secreție și retrodifuziunea periductală extracelulară a acestora;
- refluarea bilei în canalul Wirsung, în condițiile inclavării unui calcul biliar în ampula Vater;
- refluarea conținutului duodenal în ducturile pancreatice;
- activarea intracelulară a proteazelor (de exemplu activarea, în anumite circumstanțe, a tripsinogenului de către hidrolazele lizozomale).

În peste 1/3 din cazuri pancreatita acută se asociază cu abuzul de alcool. Alcoolul produce edem acut și spasm al sfincterului Oddi, stimulând totodată puternic secreția de suc pancreatic. Litiaza biliară, prezentă la 1/3 - 1/2 dintre bolnavii cu pancreatită acută, crește de 25 de ori riscul producerii acestei boli.

Deși incomplet clarificat, în procesul activării enzimelor pancreatice, activarea tripsinei pare să dețină rolul principal. Tripsina activată nu produce ea însăși necroză celulară și pancreatită, dar activează, la rândul său, alte proenzime pancreatice între care profosfolipaza A₂ și proelastaza. În condiții particulare, fosfolipaza A₂ alterează membrana fosfolipidică celulară și duce la necroza celulelor, iar elastaza digeră pereții vaselor sanguine, cu tromboză și hemoragie consecutivă. În același timp, eliberarea în interstițiul tisular a lipazei pancreatice duce la necroza grasă.

Alte cauze ale pancreatitei acute pot fi: infecțiile virale, endotoxinemia, unele medicamente (corticosteroizii, estrogenii, azathioprina), traumatismele abdominale, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, prin mecanisme de acțiune insuficient definite.

Macroscopic, în cavitatea peritoneală se găsește adeseori lichid sero-sanguinolent, iar pe suprafața peritoneului, cu deosebire în regiunea pancreasului dar și la distanță, pot fi observate numeroase pete albe-gălbui de ***citosteatonecroză*** (rezultat al saponificării acizilor grași rezultați din acțiunea lipazelor pancreatice activate asupra trigliceridelor din adipocite, în interacțiune cu ionii de Ca). La secționare, pancreasul are aspect uniform hemoragic, apărând ca un veritabil hematom retroperitoneal în care cu greu mai pot fi recunoscute resturi de țesut glandular sau alteori prezintă zone cenușii-albicioase de necroză parenchimatoadă, intercalate cu focare roșietice-închis de hemoragie și altele, albe-gălbui, de necroză grasă.

Microscopic pot fi observate sufuziuni hemoragice cu depuneri de hemosiderină, arii de necroză de coagulare a țesutului glandular și interstițial, pe alocuri cu infiltrat granulocitar și tromboze vasculare.

În perioada imediat următoare, suprainfecția bacteriană poate duce la formarea abceselor, gangrenei și a peritonitei purulente generalizate.

La bolnavii care supraviețuiesc, materialul necrotic se poate resorbi, fiind înlocuit printr-un proces de fibroză focală sau difuză, cu calcificări. Ocazional, ariile de lichefacție tisulară sunt delimitate printr-un perete fibros, constituindu-se cavități chistice de dimensiuni variabile, numite pseudochisturi.

PANCREATITA CRONICĂ

Este, de obicei, o afecțiune progresivă, caracterizată prin distrucția parenchimului glandular, asociată cu fibroză neregulată și inflamație cronică.

Clinic, se manifestă prin dureri abdominale recurente sau persistente și prin semne de insuficiență a pancreasului exocrin și endocrin.

În **etiopatogenia** bolii se atribuie un rol important mai ales abuzului de alcool, apoi predispoziției genetice, bolilor vasculare, mucoviscidozei, hemocromatozei, hipercalcemiei, hiperlipidemiei etc. Pancreatita cronică poate fi precedată de atacuri repetate de pancreatită acută (cu leziuni minore de tip edematos) sau se instalează insidios.

Macroscopic, pancresul este dur, cu ștergerea pe suprafața de secțiune a desenului lobular normal. Ductele pancreatice sunt adeseori dilatate, ca un rezultat al obstrucției calculoase sau al stricturilor.

Microscopic, frapază fibroza difuză inegală și reducerea numărului și dimensiunii acinilor glandulari și a insulelor Langerhans. Țesutul fibros din jurul lobulilor pancreatici restanți conține, de obicei, numeroase fibroblaste, limfocite și plasmocite.

TUMORILE PANCRESULUI EXOCRIN

TUMORI BENIGNE

Rareori întâlnite, tumorile benigne ale pancreasului exocrin sunt de obicei tumori chistice, localizate în coada și corpul pancreasului:

- **chistadenoame** seroase, alcătuite din numeroase cavități chistice de dimensiuni variate, mărginite de celule epiteliale cubice cu citoplasma clară, bogată în glicogen;

- **chistadenoame mucinoase** - chisturi multiloculare tapetate de celule epiteliale cilindrice mucosecretante.

Cele din urmă sunt mai frecvente și se pot maligniza.

TUMORI MALIGNNE

Carcinoamele pancreasului sunt tumori relativ frecvente, cu incidență maximă după vârsta de 60 de ani. Între factorii posibil implicați în etiopatogenia bolii se numără tabagismul, unii carcinogeni chimici (nitrozaminele, dibenzantracenul, hidrocarburile policiclice), dieta (carnea, grăsimile), diabetul zaharat, abuzul de alcool.

Tumora se manifestă clinic, de cele mai multe ori, numai în faze avansate, prin anorexie, pierdere în greutate, dureri epigastrice. **Icterul** se întâlnește doar la 1/2 dintre bolnavii cu cancer localizat în capul pancreasului și la mai puțin de 10% dintre cei cu tumoră a corpului sau cozii pancreasului. **Semnul Courvoisier** (dilatarea acută nedureroasă a veziculei biliare, însoțită de icter și cauzată de obstrucția, prin compresiune tumorală, a coledocului), **tromboflebita migratorie** (sindromul **Trousseau**), pot fi uneori primele manifestări ale unui cancer pancreatic.

Macroscopic, cancerul pancreatic se prezintă ca o masă tumorală dură, cenușie, slab delimitată, localizată cel mai adesea în capul pancreasului (60%) și mai rar în corpul (15%) sau coada acestuia (5%). În aproximativ 20% din cazuri se observă infiltrarea difuză a pancreasului. Prin invazia sau compresiunea coledocului sau a ampulei Vater, cancerul

localizat în capul pancreasului poate produce icter mecanic, trădându-și astfel mai timpuriu prezența.

Microscopic, tumorile maligne ale pancreasului exocrin, tumori dezvoltate din ductele glandulare, sunt în majoritatea cazurilor **adenocarcinoame** bine diferențiate. Uneori ele secretă mucină (**carcinoame mucinoase/coloide, cu celule „în inel cu pecete”**) sau se însoțesc de proliferarea marcată a stromei conjunctive (**carcinoame schirogene**). Mai pot fi întâlnite însă și carcinoame cu celule gigante, carcinoame adenoscuamoase, carcinoame cu celule mici.

În dezvoltarea sa, tumora invadează spațiul retroperitoneal, vena splenică, dă metastaze în limfonodulii regionali, în ficat, plămâni, suprarenale, oase. Invazia perineurală este caracteristică, de unde și durerile precoce și persistente

TUMORILE PANCREASULUI ENDOCRIN

Avându-și originea în oricare dintre cele 6 tipuri de celule componente ale insulelor Langerhans, tumorile pancreasului endocrin sunt tumori foarte rare, funcționale sau nefuncționale, benigne sau maligne, unele descoperite doar incidental, la necropsie.

Insulinoamele sau tumorile celulelor beta sunt cele mai frecvente neoplazii ale insulelor Langerhans. Prin secreția de insulină ele pot determina hipoglicemii severe. Au dimensiuni reduse, evoluție de cele mai multe ori benignă și sunt constituite din trabecule sau cuiburi de celule beta.

Gastrinoamele pancreatice reprezintă cauza sindromului Zollinger-Ellison, caracterizat prin hipersecreție de gastrină și ulcere duodenale și jejunale. Sunt tumori solitare sau multiple, de obicei maligne, cu structură similară tumorilor neuroendocrine intestinale.

Glucagonoamele, tumori foarte rare, rezultate din proliferarea celulelor alfa-glucagon-secretoare, sunt tumori cu comportament malign în 50-60% din cazuri și au o structură microscopică asemănătoare insulinoamelor. Se manifestă uneori printr-un sindrom care asociază diabetul zaharat ușor cu eritem cutanat, anemie, diaree, tromboză venoasă și infecții severe.

Somatostatinoamele, tumori ale celulelor delta, de obicei solitare și cu evoluție malignă, produc un sindrom caracterizat prin diabet zaharat ușor, litiază biliară, steatoree, anemie și hipoclorhidrie.

PERITONITELE

Sunt inflamații ale seroasei peritoneale determinate, cel mai adesea, de pătrunderea unor microorganisme în cavitatea peritoneală.

Cauza cea mai frecventă a **peritonitelor bacteriene** o constituie perforația unui viscer abdominal, ca de exemplu perforația apendicelui inflammat, a ulcerului peptic, a colecistului în colecistita acută etc.

Clinic, peritonitele determină apariția tabloului de abdomen acut, cu dureri abdominale intense, apărare musculară, grețuri, vărsături, febră. În cazurile severe de peritonită generalizată se poate instala ileusul paralytic și șocul septic.

Germenii microbieni, aerobi sau anaerobi, care pot fi cultivați din cavitatea peritoneală și care provin din tractul gastro-intestinal, variază în funcție de sediul perforației și de durata peritonitei: *Escherichia coli*, specii variate de streptococi, *Clostridium* etc.

Dializa peritoneală este în prezent o cauză frecventă a peritonitelor bacteriene cu stafilococi și streptococi, contaminarea făcându-se prin instrumentarul sau prin soluțiile de dializă utilizate. Manifestările clinice sunt însă mult mai ușoare față de cele ale peritonitelor prin perforație viscerală. Aproximativ 1/4 din peritonitele consecutive dializelor cronice sunt aseptice, cauzate de iritația prin substanțele utilizate.

Uneori se întâlnesc **peritonite bacteriene primare**, exemplul tipic constituindu-l peritonita pneumococică sau streptococică, întâlnită la copii, sau peritonita din ciroza hepatică complicată cu hipertensiune portală și ascită, la adult. La copii, multe peritonite spontane sunt produse de germeni gram negativi proveniți din infecții ale tractului urinar.

Macroscopic, peritonitele bacteriene au aspect similar inflamațiilor purulente localizate în alte zone din organism. Exsudatul fibrino-purulent de pe suprafața anselor intestinale se organizează adeseori, formându-se aderențe, bride fibroase între diferitele segmente ale intestinului, aderențe care cu timpul se lizează sau persistă și pot fi cauza volvulusului sau a ocluziei intestinale.

Peritonita tuberculoasă apare ca o manifestare a tuberculozei miliare diseminate sau însoțește leziuni de tuberculoză intestinală sau genitală și se manifestă prin prezența de tuberculi miliari și aderențe peritoneale dense.

Peritonitele prin iritație chimică pot apărea:

- după revărsarea bilei în cavitatea peritoneală, în urma perforației veziculei biliare (peritonita biliară);
- sub acțiunea acidului clorhidric, consecutiv perforării ulcerului gastric sau duodenal;

- în pancreatita acută, prin eliberarea și activarea enzimelor lipolitice și proteolitice care produc peritonită sero-sanguinolentă și necroză grasă, însoțită de șoc sever, letal în lipsa tratamentului adecvat;
- după intervenții chirurgicale, determinate de materiale străine (de exemplu pulbere de talc) sau de traumatismul operator.