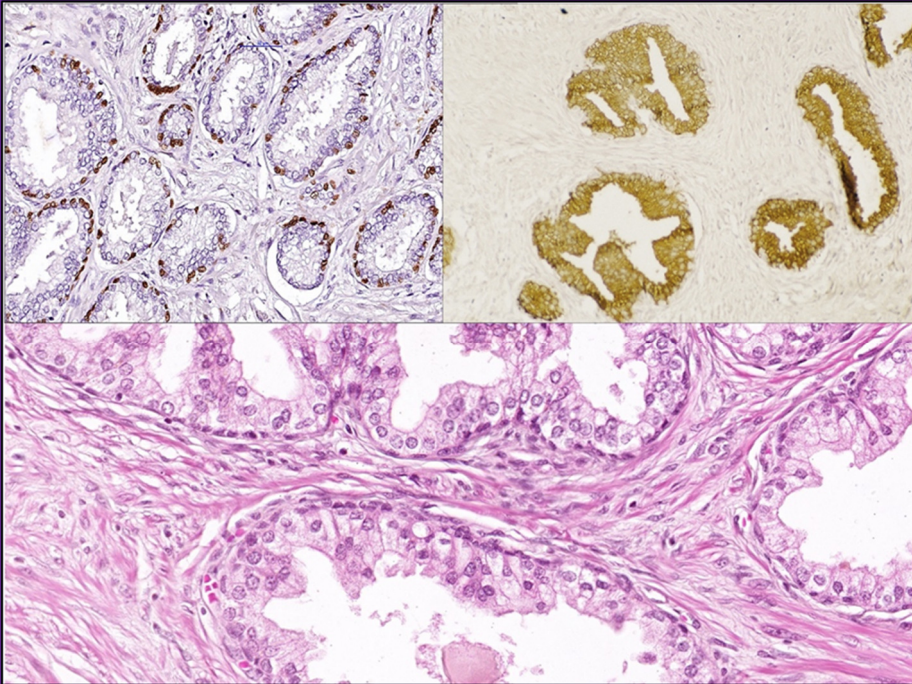


ALIS DEMA
MĂRIOARA CORNIANU
CODRUȚA LĂZUREANU
ADRIAN VĂDUVA
AURA JURESCU

SORINA TĂBAN
ANCA MUREȘAN
REMUS CORNEA
OCTAVIA VIȚA
VLAD LUPU



MORFOPATOLOGIE SPECIALĂ

Editura „Victor Babeș”

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

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: *evb@umft.ro*

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Colecția: MANUALE

Referent științific: Prof. univ. dr. Maria Puiu

Indicativ CNCSIS: 324

© 2022 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-277-5

PREFAȚĂ

Morfopatologia reprezintă una dintre materiile la care studenții facultății de medicină încep să integreze noțiunile acumulate în anii de studii preclinice. În urma acestui proces ei vor ajunge să își formeze o bază pe care să dezvolte ulterior abilitățile clinice.

Dinamica extraordinară a acestei specialități, care a dus la apariția unor entități anterior nedescrise sau imperfect caracterizate, la schimbarea sistemelor de clasificare și stadializare, la evoluția metodelor de diagnostic morfologic cu depistarea unor noi factori de prognostic sau implicați în terapiile personalizate, ne-a determinat să elaborăm o nouă ediție, a VIII-a, a cursului de morfopatologie specială, adaptată acestor modificări, precum și cerințelor pregătirii pentru examenul de rezidențiat.

Materialul de curs se adresează în primul rând studenților mediciniști din anul III, însă nu putem neglija utilitatea prezentei ediții ca material de bază în pregătirea rezidenților de anatomie patologică, oncologie, urologie, dermatologie etc.

Prof. univ. Dr. Alis Dema

CUPRINS

Lista abrevierilor	8
I. Morfopatologia aparatului cardio-vascular	12
Bolile pericardului	12
Bolile miocardului	14
Boala ischemică a inimii	14
Cardiomiopatiile	22
Miocarditele	24
Boala reumatică a inimii	25
Bolile endocardului	29
Endocardita infecțioasă	29
Alte leziuni valvulare	32
Tumorile cardiace	33
Bolile congenitale ale inimii	34
Bolile arterelor	38
Arterioscleroza	38
Vasculitele	44
Aneurismele	49
Bolile venelor	52
Flebotrombozele și tromboflebitele	52
Venele varicoase	54
II. Morfopatologia aparatului respirator	56
Afecțiuni ale traheei, bronșiilor și bronșiolelor	56
Traheobronșite	56
Bronșiectazia	57
Astmul bronșic	60
Afecțiunile parenchimului pulmonar	61
Emfizemul pulmonar	61
Atelectazia	63
Pneumonia	64
Bronhopneumonia (pneumonia lobulară)	67
Pneumonia prin aspirație	68
Alte tipuri de pneumonii bacteriene	68
Pneumoniile interstițiale (pneumonitele)	69
Abcesul pulmonar	70
Boala membranelor hialine	71
Sarcoidoza	71
Pneumoconiozele	72
Tumorile bronho-pulmonare	75
Patologia pleurei	81
III. Morfopatologia aparatului digestiv	85
Patologia esofagului	85

Patologia stomacului	86
Gastritele	86
Ulcerul peptic	90
Tumorile stomacului	93
Patologia intestinului	99
Diverticulul Meckel	99
Boala celiacă	99
Boala Crohn (enterita regională)	100
Colita ulcerativă	100
Apendicita	102
Tumorile intestinului subțire	103
Boala diverticulară colonică	106
Tumorile intestinului gros	106
Patologia ficatului	109
Hepatitele	109
Ciroza hepatică	112
Tumorile ficatului	117
Transplantul hepatic	119
Patologia colecistului și a căilor biliare	120
Colelitiaza	120
Colecistitele	122
Tumorile veziculei biliare și ale căilor biliare extrahepatice	124
Patologia pancreasului	125
Pancreatita acută hemoragică	125
Pancreatita cronică	126
Tumorile pancreasului exocrin	127
Tumorile pancreasului endocrin	128
Peritonitele	128
IV. Morfopatologia aparatului renal	130
Morfopatologia rinichiului	130
Nefropatiile glomerulare	130
Mecanisme patogenetice în bolile glomerulare	130
Clasificarea nefropatiilor glomerulare	131
Glomerulonefrita acută	132
Glomerulonefrita rapid progresivă	134
Glomerulonefrita cu leziuni minime	135
Glomerulonefrita focală și segmentară	136
Glomerulonefrita membranoasă	137
Glomerulonefrita membrano-proliferativă	138
Glomerulopatia prin depozite cu IgA și purpura Henoch-Schoenlein	139
Nefropatia lupică	140
Nefropatia diabetică	141
Nefropatia amiloidă	143
Glomerulonefrita cronică	144

Nefropatiile vasculare	145
Nefropatiile tubulo-interstițiale	147
Pielonefrita acută	148
Pielonefrita cronică	150
Pielonefrita tuberculoasă	152
Nefropatiile tubulare	152
Rejetul transplantului renal	154
Tumorile renale	156
Anomaliile congenitale ale rinichiului	160
Morfopatologia bazinetului, ureterului și vezicii urinare	163
Cistitele	163
Litiaza renală	164
Hidronefroza	165
Tumorile căilor urinare	166
V. Morfopatologia aparatului genital masculin	169
Patologia testicolului	169
Anomaliile congenitale	169
Inflamațiile testicolului și epididimului	170
Tumorile testicolului	172
Patologia prostatei	176
Inflamațiile prostatei	176
Hiperplazia nodulară a prostatei	177
Tumorile maligne ale prostatei	179
VI. Morfopatologia aparatului genital feminin	183
Patologia uterului	183
Cervicitele	183
Tumorile colului uterin	184
Endometritele	190
Adenomioza	192
Endometrioza	192
Polipii endometriali	193
Hiperplazia endometrială	193
Tumorile corpului uterin	195
Tumorile placentei	199
Patologia trompei uterine	200
Salpingitele	200
Sarcina ectopică	202
Tumorile trompei uterine	202
Patologia ovarului	203
Inflamațiile ovarului	203
Chisturile non-neoplazice ale ovarului	203
Tumorile ovarului	204

VII. Morfopatologia glandei mamare	212
Inflamațiile glandei mamare	212
Modificarea fibrochistică	212
Tumorile glandei mamare	214
VIII. Morfopatologia sistemului nervos central	222
Malformațiile sistemului nervos central	222
Patologia vasculară cerebrală	223
Procese inflamatorii ale sistemului nervos central	227
Bolile neurodegenerative	233
Tumorile sistemului nervos central	236
IX. Morfopatologia sistemului endocrin	240
Patologia hipofizei	240
Tumorile hipofizare	240
Patologia tiroidei	243
Gușile	243
Hipertiroidismul	245
Hipotiroidismul	247
Tiroiditele	248
Tumorile tiroidei	251
Tumorile paratiroidei	256
Patologia glandei suprarenale	257
Diabetul zaharat	260
X. Morfopatologia aparatului locomotor	262
Miopatiile inflamatorii	262
Distrofiile musculare	263
Inflamațiile oaselor	263
Tumorile oaselor	265
Artritele	265
Ganglionul	267
XI. Bibliografie	268

ABREVIERI

α 1-AT – α 1-antitripsină
AA – Albastru Alcian
ACTH – hormon adrenocorticotrop
AFP – α -fetoproteină
AgHBs – antigenul de suprafață al virusului hepatitei B
AJCC – American Joint Committee on Cancer
AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
ALH – atypical lobular hyperplasia- hiperplazie lobulară atipică
antiTPO – antiperoxidaza tiroidiană
AT – Albastru de Toluidină
ATS - ateroscleroză
AVC – accident vascular cerebral
AVM – acid vanil mandelic
BIP – boală inflamatorie pelvină
BPCO – bronhopneumopatie cronică obstructivă
CEA – antigenul carcinoembrionar
CEAp – antigenul carcinoembrionar policlonal
CIN – cervical intraepithelial neoplasia – neoplazie intraepitelială cervicală
CK – citokeratină
CMD – cardiomiopatia dilatativă
CMH – cardiomiopatia hipertrofică
CMR – cardiomiopatia restrictivă
DCIS – ductal carcinoma in situ- carcinom ductal in situ
DHT – dihidrotestosteron
DLBCL – limfom difuz cu celule B mari
DSA – defect septal atrial
DSV – defect septal ventricular
DZ – diabetul zaharat
EBV – virusul Epstein-Barr
EGFR – receptorul factorului epidermal de creștere
EIN – neoplazie intraepitelială endometrială
ECG – electrocardiogramă
ER – estrogen receptor- receptor de estrogen
FIGO – Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie
FISH – hibridizare fluorescentă in situ
FSH – hormonul de stimulare foliculară
GCNIS – germ cell neoplasia in situ - neoplazia cu celule germinale in situ
GFAP – proteina acidă fibrilară glială
GIST – tumoră stromală gastro-intestinală

Gly-3 – glypican-3
GN – glomurelonefrită
GNA – glomurelonefrită acută
GNC – glomurelonefrită cronică
GNRP – glomurelonefrită rapid progresivă
GNMP – glomurelonefrită membrano-proliferativă
GSFS – glomeruloscleroza focală și segmentară
H. pylori – Helicobacter pylori
hCG – gonadotropina corionică umană
HCl – acid clorhidric
HE – hematoxină-eozină
Hep Par-1 – hepatocyte paraffin-1
HG-CGIN – high grade cervical glandular intraepithelial neoplasia-
neoplazia intraepitelială cervicală glandulară de grad înalt
HG-PIN – high grade prostate intraepithelial neoplasia- neoplazia
intraepitelială prostatică de grad înalt
HIV – virusul imunodeficienței umane
HLA – human leukocyte antigen- antigenul leucocitar uman
HPB – hipertrofie prostatică benignă
HPV – virusul papilomatos uman
H-SIL – high grade squamous intraepithelial lesion – leziune epitelială
scuamoasă de grad înalt
HTA – hipertensiune arterială
HTP – hipertensiune pulmonară
HVD – hipertrofie ventriculară dreaptă
IgG4-RD – immunoglobulin G4 - related disease
IF – imunofluorescență
IHC – imunohistochimie/reacții imunohistochimice
IM – infarct miocardic
ISUP – Societatea Internațională de Patologie Urologică
LCIS – lobular carcinoma in situ- carcinom lobular in situ
LDH – lactat dehidrogenaza
LES – lupus eritematos sistemic
LH – hormonul luteinizant
L-SIL – low grade squamous intraepithelial lesion – leziune epitelială
scuamoasă de grad jos
MALT – mucosal associated lymphoid tissue – țesut limfoid asociat
mucoaselor
MAV – malformație arterio-venoasă
MB – membrană bazală
MBG – membrană bazală glomerulară

ME – microscopia electronică
MEN – neoplazie endocrină multiplă
MGG – May Grünwald Giemsa
MO – microscopia optică
NIgA – nefropatia prin depozite de IgA
NOS – not otherwise specified – fără altă specificație
NSE – enolaza neuronal specifică
NTA – necroză tubulară acută
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
PAP test- testul Babeș-Papanicolau
PAS – Periodic Acid Schiff
PBH – puncție biopsie hepatică
PBR – puncție biopsie renală
PCR – reacție de polimerizare în lanț
PHS – purpura Henoch Schonlein
PLAP – fosfataza alcalină placentară
PMNn – polimorfonucleare neutrofile
PNA – pielonefrită acută
PNC – pielonefrită cronică
PNET – tumoră neuroectodermală primitivă
PR – progesteron receptor- receptor de progesteron
PSA – antigen specific prostatic
PSAP – fosfataza acidă prostatică specifică
SCA – sindrom coronarian acut
SIDA – sindromul imunodeficienței dobândite
SIL – leziuni scuamoase intraepiteliale
SMA – smooth muscle actin- actină mușchi neted
SNC – sistem nervos central
STEMI – infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
STH – hormonul somatotrop
STIC – serous tubal intraepithelial carcinoma- carcinom seros tubar intraepitelial
T3 – tiroxină
T4 – triiodotironină
TBC – tuberculoză
TDLU – unitățile ductulo-lobulare terminale
TG – tireoglobulină
TRH – hormon tireotrop
TSAb – thyroid stimulating autoantibodies- anticorpi stimulatori tiroidieni
TSH – hormon tireostimulator
TTF-1 – thyroid transcription factor-1- factorul de transcripție tiroidiană

UE – Uniunea Europeană
vHL – Boala von Hippel-Lindau
VD – ventriculul drept
VS – ventriculul stâng

I. MORFOPATOLOGIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

BOLILE PERICARDULUI

Pericarditele sunt inflamații ale pericardului visceral și/sau parietal, de cauze variate: virusuri (Coxsackie, Epstein-Barr, rujeolic, rubeolic, Citomegalovirus, virusul imunodeficienței umane - HIV), bacterii (stafilococ, streptococ, meningococ, gonococ, bacil Koch), fungi și paraziți (Aspergillus, Candida, Toxoplasma, Echinococcus), infarct miocardic, stări de hipersensibilitate și imunologice (febra reumatică, lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă), sarcoidoză, uremie, metastaze pericardice, neoplazii, boli metabolice, idiopatice etc.

Pericarditele bacteriene apar, de obicei, ca o determinare secundară în cadrul unei septicemii sau prin extinderea unui proces inflamator de vecinătate (de exemplu pneumonie, empiem pleural, etc). Germenii cel mai frecvent implicați sunt Stafilococul auriu, specii de Haemophilus sau Streptococi.

Pericarditele virale apar mai frecvent la adulții tineri, deseori asociate unei infecții de tract respirator superior. Agenții patogeni frecvent implicați sunt virusul Coxsackie, Echovirusuri sau Poliovirusuri. Episodul infecțios se remite de obicei în 2 săptămâni. Unele cazuri pot progresa spre fibroză și pericardită cronică.

Pericardita tuberculoasă se produce prin diseminare hematogenă de la nivelul plămânilor sau prin extindere directă de la nivelul unei tuberculoze cu localizare traheală, bronșică sau în limfonodulii mediastinali. Inflamația granulomatoasă tuberculoasă a pericardului evoluează deseori spre fibroză și pericardită constrictivă.

Un tip particular de pericardită difuză persistentă se poate întâlni în sindromul Dressler, în contextul unui infarct miocardic sau al chirurgiei cardiace și care răspunde la terapia cu corticosteroizi sugerând astfel că are o bază imunologică.

Clinico-evolutiv, pericarditele pot fi **acute** sau **cronice**.

Pericarditele acute se clasifică, după natura exsudatului inflamator, în: *fibrinoase*, *purulente* și *hemoragice*. Febra reumatică, uremia, infecțiile virale și infarctul miocardic sunt cauzele obișnuite ale pericarditei fibrinoase, în timp ce infecțiile microbiene produc mai ales pericardite purulente. Bacilul cărbunos și metastazele carcinomatoase pericardice determină de obicei pericardite hemoragice.

În *pericardita fibrinoasă*, exsudatul apare inițial la baza inimii, pe suprafața pericardului visceral din jurul vaselor mari, sub forma unor

depozite cenușiu-albicioase, opace, cu filamente scurte de fibrină - aspect vilos sau "în limbă de pisică" sau "în dune de nisip". Depozitele mai abundente pot înveli inima cu un strat fibrinos neregulat - imagine de "tartină cu unt dezlipită". În cazul prezenței în sacul pericardic a unei cantități considerabile de exsudat seros, foițele pericardice pot fi unite prin filamente lungi de fibrină - aspect "în dinți de pieptene". Exsudatul fibrinos are tendință la organizare (prin țesut de granulație), cu formarea de aderențe fibroase (simfize) între foițele pericardice.

În *pericardita purulentă*, pericardul este îngroșat, edemațiat, acoperit cu exsudat purulent, iar în cea *hemoragică* exsudatul inflamator conține un număr excesiv de hematii.

Manifestările clinice/paraclinice în pericarditele acute sunt caracterizate prin durere toracică, frecătură pericardică, prezența revărsatului pericardic și anomalii electrocardiografice.

Pericarditele cronice se definesc ca inflamații ale pericardului care persistă peste 3 luni. Se clasifică în *pericardite constrictive* și *adezive*.

Pericardita constrictivă reprezintă o boală cronică fibroasă a pericardului care comprimă inima, stânjenindu-i sever distensia diastolică. Este o afecțiune gravă, poate fi idiopatică, consecutivă radioterapiei regiunii mediastinale, intervențiilor chirurgicale cardiace sau se poate instala în urma infecțiilor purulente, virale sau tuberculoase.

Pericardul cicatricial poate fi mult îngroșat (chiar peste 3 cm), cu obliterarea cavității pericardice prin mase rigide de țesut fibros, uneori calcificat, care încorsetează inima și îngustează orificiile venelor cave.

Inima are dimensiuni reduse, volumul diastolic este scăzut, presiunea venoasă crescută, forța de contracție a inimii scăzută, presiunea pulsului mică (puls paradoxal - semnul Kussmaul). Se produce retenție de fluide în organism, cu ascită și edeme periferice. Pericardectomia totală reprezintă modalitatea terapeutică de ales.

Pericardita adezivă, nu chiar o raritate la necropsie, se constituie ca o sechelă a diferitelor tipuri de pericardite care s-au vindecat, lăsând doar aderențe fibroase minime.

Revărsatele (efuziunile) pericardice sunt stări patologice caracterizate de acumularea excesivă de lichide în cavitatea pericardică. Sacul pericardic, care conține în condiții fiziologice până la 50 ml lichid seros cu rol lubrifiant, poate înmagazina, prin distensie lentă, un volum de fluid de 2000 ml, fără tulburări hemodinamice notabile. Prin contrast, apariția bruscă și rapidă a numai 150 - 200 ml lichid poate provoca o creștere semnificativă a presiunii intrapericardice, cu efect restrictiv sever asupra umplerii diastolice.

Hidropericardul se instalează adesea ca o complicație a creșterii volumului lichidelor extracelulare, în insuficiența cardiacă congestivă sau în sindromul nefrotic. Lichidul acumulat este sărac în proteine și conține puține celule.

Revărsatul chilos este consecința unei fistule între canalul toracic și cavitatea pericardică, secundară obstrucției tumorale sau infecțioase a vaselor limfatice.

Lichid serosanguinolent în sacul pericardic se observă după traumatisme toracice, accidentale sau produse prin resuscitare cardio-pulmonară.

Hemopericardul (acumularea sângelui în cavitatea pericardică) are drept cauză, cel mai adesea, ruptura peretelui liber ventricular, în contextul unui infarct miocardic transmural, apoi traumatismele cardiace penetrante, anevrismul disecant al aortei, erodarea vaselor sanguine prin infiltrate tumorale, diatezele hemoragice.

Tamponada cardiacă este un sindrom clinic cu potențial mortal care se produce prin comprimarea, rapidă sau lentă, a inimii, cauzată de acumulări pericardice de lichid seros, sânge, puroi sau gaz, ca rezultat al traumatismelor din regiunea toracică sau a rupturii inimii. Pe măsura creșterii presiunii intrapericardice, este limitată dramatic întoarcerea sângelui la inimă. Forța de contracție a inimii și presiunea sângelui se prăbușesc, cu apariția pulsului paradoxal. Tamponada cardiacă este aproape invariabil fatală, cu excepția cazurilor când presiunea este eliminată prin îndepărtarea revărsatului intrapericardic - pericardiocenteză (cu ac sau prin procedură chirurgicală).

BOLILE MIOCARDULUI

BOALA ISCHEMICĂ A INIMII

Ischemia miocardului reprezintă una dintre cauzele majore ale morbidității și mortalității în societatea umană modernă, determinată în principal de ateromatoza/ateroscleroza (ATS) arterelor coronare. Boala coronariană reprezintă în prezent cea mai importantă cauză de deces în lume. Aceasta începe să se manifeste din momentul în care fluxul sanguin coronarian, tot mai redus, cauzat de reducerea progresivă a lumenului arterial, nu mai satisface necesarul de oxigen al miocardului. Principalele efecte ale bolii ischemice a inimii sunt: angina pectorală, infarctul miocardic, boala ischemică cronică a inimii și moartea subită.

Angina pectorală

Termenul se referă la durerea produsă de ischemia miocardului, fiind cea mai obișnuită manifestare a bolii ischemice a inimii. Se caracterizează

prin senzația de constricție toracică anterioară și anxietate. Tipic, apar dureri precordiale (retrosternale) severe, care pot iradia spre baza gâtului, membrul superior stâng sau spre abdomenul superior și care sunt cauzate de ischemia tranzitorie a unei porțiuni din miocard. Clasic, în *angina de efort*, atacurile dureroase au o durată limitată, de 1 - 15 minute, sunt declanșate de factori care suprasolicită inima (efort fizic, stări emoționale, mese copioase, expunere la frig etc.) și sunt cupate prin repaus fizic și medicamente vasodilatatoare (nitroglicerină sublingual).

Principala cauză o constituie ateromatoza coronariană, manifestă clinic numai când suprafața de secțiune a arterei afectate este redusă cu peste 75%. Alte cauze ale reducerii fluxului sanguin coronarian sunt spasmele coronarelor, stenoza și insuficiența aortică etc. În angina pectorală nu se întâlnesc în miocard modificări caracteristice, durata și severitatea episoadelor ischemice fiind prea reduse pentru a se produce necroza miocardului.

Angina Prinzmetal este o formă atipică de angină, apărută în condiții de repaus. Este determinată de spasmul unui segment de arteră coronară, adiacent unei plăci ateromatoase.

Angina instabilă este angina pectorală cu debut recent (sub 24h) sau agravarea anginei stabile, manifestă prin dureri toracale survenite în repaus. Este o variantă de angină, numită și angină accelerată sau angină preinfarct, în relație cauzală cu dezvoltarea, pe o placă ateromatoasă, a unui tromb neobstructiv.

Infarctul miocardic

Infarctul miocardic (IM) face parte din grupul sindroamelor coronariene acute (SCA), care sunt clasificate, în funcție de aspectul electrocardiogrammei (ECG), în 2 tipuri: SCA cu sau fără supradenivelare de segment ST: STEMI, respectiv non-STEMI (non-ST). Această clasificare are importanță prognostică, dar și terapeutică, ținând cont de faptul că în SCA – non-STEMI atitudinea terapeutică este similară cu cea din angina instabilă. În continuare, este abordat în principal **infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI)**.

Infarctul miocardic *se definește* ca o arie circumscrișă de necroză ischemică, vizibilă macroscopic, rezultată în urma opririi brutale și totală a circulației sanguine într-un anumit teritoriu al miocardului. Termenul de IM trebuie folosit clinic doar dacă există dovada necrozei miocardice într-un context clinic sugestiv pentru ischemie miocardică. Necroza miocardică poate fi demonstrată prin:

- detectarea creșterii markerilor serici de necroză miocardică;

- demonstrarea pierderii de miocard viabil, folosind diverse metode imagistice;
- detectarea prezenței undelor Q patologice noi pe ECG;
- examen morfopatologic.

Infarctul miocardic se produce, de obicei, prin *tromboza ocluzivă a coronarelor*, pe fondul unor *leziuni ateromatoase*. Dezvoltarea și extinderea infarctului se află în strânsă relație cu durata ischemiei și cu necesitățile metabolice de moment ale miocardului ischemiat.

Alte cauze ale obstrucției coronarelor pot fi: hemoragia în placa de aterom, trombembolismul, spasmul coronarian persistent, arteritele (de ex. periarterita nodoasă, mezaortita sifilitică), anevrismul disecant al aortei. O altă cauză a IM poate fi solicitarea funcțională prelungită a unui miocard perfuzat de coronare ateromatoase, cu regim circulator diminuat (dezechilibru acut, brutal și persistent între necesarul de oxigen al miocardului și oferta pe care o poate asigura un pat coronarian alterat, devenit insuficient). Mai rareori pot fi implicate anomaliile congenitale ale originii sau traiectului coronarelor.

Infarctul miocardic reprezintă o cauză importantă a morbidității și mortalității în societatea modernă; aproximativ 33% dintre bărbați și 25% dintre femei prezintă la necropsie infarcte miocardice vechi sau recente.

Factorii majori de risc pentru IM sunt: hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială (HTA), tabagismul și DZ. Alți factori de risc sunt reprezentați de: obezitate, înaintare în vârstă, sexul masculin, predispoziție ereditară, folosirea anticoncepționalelor orale, sedentarismul, personalitatea de tip A.

Debutul IM este adesea brutal, cu dureri intense retrosternale/precordiale. Durerea se poate exprima uneori sub formă de arsuri epigastrice, poate iradia spre extremitatea cefalică sau în membrul superior stâng. Ea este foarte intensă, continuă, nu cedează la nitroglicerină și se însoțește adesea de transpirații, palpitații, greață, vărsături, tahipnee. Creșterea nivelului seric al unor enzime (markeri de necroză miocardică), în special a troponinelor cardiace T și I (cu specificitate și sensibilitate înaltă), poate fi utilă diagnosticului. Nivelul seric al acestor enzime provenite din țesutul necrozat trebuie evaluat la internare și în dinamică, pe parcursul primelor zile.

Morfologic, leziunile de ateromatoză coronariană sunt adeseori exprimate. Se întâlnesc ateroame extinse, calcificate, care transformă coronarele în tuburi rigide dar, uneori, pot fi observate doar 1 - 2 plăci de aterom, însă cu îngustarea severă a lumenului arterial. Leziunile ateromatoase interesează în general toate ramurile coronariene principale, cele mai severe alterări identificându-se pe primii 2 - 3 cm ai coronarei stângi,

pe ramura descendentă anterioară a acesteia și în treimea proximală a coronarei drepte. Există un număr redus de pacienți cu STEMI (< 5%) care din punct de vedere morfologic prezintă artere coronare normale. La aceștia, mecanismele implicate ar putea fi liza spontană a unui embol intracoronarian, un tromb ocluziv tranzitor sau un episod prelungit de spasm coronarian sever.

Infarctele ventriculului stâng sunt mult mai frecvente și mai extinse față de cele ale ventriculului drept. O asemenea diferență ar putea fi explicată prin solicitarea funcțională mai mare a ventriculului stâng și prin grosimea comparativ mult mai crescută a pereților săi.

Morfologic, sunt descrise 3 stadii evolutive ale STEMI: faza acută (necroza miocardică), faza de evoluție (dezvoltarea țesutului de granulație) și faza de cicatrizare. Studiile imunohistochimice (IHC) și de microscopie electronică au arătat că în primele 30 de minute de ischemie miocardică severă, modificările sunt potențial reversibile. După aproximativ 30 de minute începe să apară necroza miocardică, care progresaază dinspre zona subendocardică (cea mai vulnerabilă la ischemie) spre zona subepicardică.

Macroscopic (vezi Tabel 1), un IM acut devine vizibil după 6 - 8 (chiar 12 ore) de la producerea sa, zona afectată fiind roșietică și tulbure. După 24 ore de la debut, infarctul poate fi relativ ușor recunoscut pe suprafața de secțiune a ventriculului, datorită palorii sale (zonă anemică). La 3 - 5 zile, infarctul este pestrîț și mai bine conturat, ca o zonă centrală palid-gălbuie de necroză, mărginită de un brâu hiperemic. După 2 - 3 săptămâni, regiunea respectivă este depresionată și cu aspect translucid. Infarctele vechi, sechelare sunt dure, retractate, luând aspectul alb sidefiu al țesutului cicatricial. Această secvențialitate de modificări macroscopice se produce doar cu condiția ca pacientul să supraviețuiască evenimentului ischemic coronarian acut.

Infarctul poate interesa toată grosimea miocardului (*infarctul transmural*) sau, mai rar, afectează circumferențial miocardul subendocardic (*infarctul subendocardic*).

Infarctul transmural este de obicei consecința ocluziei uneia dintre cele 3 artere coronare principale, interesând o anumită regiune a peretelui ventriculului stâng - de unde și denumirea de *infarct regional*:

- blocarea ramurii descendente anterioare a coronarei stângi este urmată de necroza peretelui anterior și septal (cele 2/3 anterioare ale septului interventricular) al ventriculului stâng și a vârfului inimii (infarctul anterior extins): 40 - 50% din cazuri;
- obstrucția arterei coronare drepte (în segmentul său proximal) determină un infarct care interesează regiunea bazală posterioară a ventriculului stâng și treimea posterioară a septului interventricular (infarctul posterior sau "inferior"): 30 - 40% din cazuri;

- ocluzia ramurii circumflexe a coronarei stângi (o cauză mai puțin obișnuită a infarctului miocardic) produce un infarct care interesează peretele lateral al ventriculului stâng: 15 - 20% din cazuri.

Durata de la debutul IM	Prezența și tipul modificărilor	Modificări macroscopice	Modificări microscopice
0 → 6-12 h	Fără modificări	Fără modificări	Fără modificări în MO.
12-24 h	Minime	Zonă roșietică tumefiată și congestionată	Ușoară separare a fibrelor miocardice. Ușoară creștere a numărului de PMNn printre fibre.
24 h-3 zile	Evidente	Zona de infarct devine palidă, anemică, bine conturată	Fibre musculare necrozate, retractate, fără striatii și nucleii; benzi de contracție; citoplasma intens eozinofilă; congestie capilară la periferie și PMNn crescute numeric.
3-10 zile	Debutul vindecării prin organizare conjunctivă	Zonă necrotică palid-gălbuie, înconjurată de o margine congestivă (lizereu hemoragic)	PMNn încep să dispară, macrofagele devin tot mai numeroase; resorbția fibrelor musculare; țesut de granulație.
După 10 zile	Organizare conjunctivă, evoluție spre cicatrizare	Zonă translucidă roz-gri	Țesut de granulație tot mai bogat în fibre de colagen.
Săptămâni-luni	Vindecare completă (cicatrice)	Zonă retractată, albicioasă, dură - țesut fibros cicatricial	Țesut fibros cicatricial bogat în fibre de colagen și sărac în celule

Table 1. Modificări morfologice în infarctul miocardic necompliat.

Infarctul subendocardic este un infarct care afectează 1/3 - 1/2 din grosimea miocardului (începând din zona subendocardică a acestuia), pe cea mai mare parte din circumferința ventriculului stâng, luând aspect multifocal, în pată. Un asemenea infarct se produce, de regulă, ca rezultat al reducerii severe a perfuziei miocardului în stenoza aortică, șocul hemoragic sau prin îngustarea ateromatoasă a întregului pat coronarian (fără tromboze supraadăugate plăcilor de aterom).

Microscopic (vezi Tabel 1), primele alterări cauzate de ischemie sunt sesizabile la microscopul electronic. Nucleii apar retractați, cu condensarea marginală a cromatinei, iar sarcoplasma prezintă întreruperi focale. Pierderea integrității sarcolemei explică trecerea în spațiul extracelular a proteinelor miocitare: mioglobină, dehidrogenază lactică, creatinkinază. Scade totodată K^+ intracelular, crescând Na^+ și Cl^- .

Miocitele ischemice, necontractile, sunt întinse (tensionate) cu fiecare sistolă și iau aspect de "fibre ondulate". După 24 ore ele prezintă modificări caracteristice necrozei de coagulare: sunt ușor retractate, cu citoplasma omogen-granulară, intens eozinofilă. Nucleii dispar complet în 1-3 zile. Zona de necroză este infiltrată cu polimorfonucleare neutrofile (PMNn) care ating densitatea maximă după 2 zile de evoluție a infarctului. În același timp se remarcă edem interstițial și, adeseori, zone de hemoragie.

Între ziua a 5-a și a 7-a reacția inflamatorie acută leucocitară se șterge treptat, PMNn s-au redus mult numeric sau chiar au dispărut. La periferia zonei de infarct apar numeroase macrofage care fagocitează miocitele necrozate. Concomitent proliferază fibroblaste, apar neocapilare și fibre de colagen, cu formarea, la periferia infarctului, a țesutului de granulație care se substituie treptat zonei de necroză. În următoarele 2-3 săptămâni, țesutul de granulație se îmbogățește în fibre colagene, o serie de capilare se obliterează și dispar, iar infiltratul inflamator se reduce gradat.

După săptămâna a 4-a, zona de infarct este deja înlocuită printr-un țesut fibros cicatricial, care pe măsură ce se maturează devine tot mai dur, mai bogat în fibre colagene și mai sărac în celule.

Complicațiile infarctului miocardic. Prognosticul IM este sever, 20 - 25% dintre bolnavi decedând în primele minute sau ore, iar alți 10 - 15% în următoarele săptămâni. Oricum, în majoritatea cazurilor evoluția clinică este dominată de o varietate de complicații care amenință viața bolnavului:

- *Aritmiile* reprezintă cauza decesului în 50% din cazurile infarct miocardic. Mai obișnuite sunt: bradicardia sinusală, tahicardia ventriculară, fibrilația ventriculară, tahicardia atrială paroxistică, blocul de ramură parțial sau complet.

- *Insuficiența ventriculară stângă acută* și *șocul cardiogen* se instalează, de obicei, precoce în infarctele care interesează peste 40% din ventriculul stâng. În asemenea cazuri, mortalitatea depășește 90%.

- *Extinderea infarctului* are loc, în primele 2 săptămâni, la peste 10% dintre bolnavi, mai ales la cei cu infarct anterior, dublând astfel mortalitatea.

- *Ruptura peretelui cardiac*. Ruptura miocardului poate surveni în orice moment de-a lungul primelor 3 săptămâni de evoluție a IM acut, dar cel mai adesea ea se produce între prima și a 5-a zi de boală, când peretele infarctizat are cea mai scăzută rezistență. Ruptura este, în general, o complicație a infarctelor mari transmurale, care interesează cel puțin 20% din ventriculul stâng și se produce, de obicei, la nivelul joncțiunii dintre zona de infarct și miocardul normal. Ruptura peretelui liber cardiac este, de regulă, urmată de hemopericard și deces prin tamponada inimii (10% din decesele bolnavilor spitalizați). Mai puțin obișnuită este ruptura septului interventricular, al cărei prognostic variază în funcție de mărimea acesteia, cât și ruptura mușchilor pilieri care duce la insuficiență mitrală (fatală în cazul interesării unui grup papilar în întregime).

- *Tromboza parietală și embolismul*. La aproape 50% dintre bolnavii decedați cu IM acut, se găsesc la necropsie trombi parietali (murali) intraventriculari, atașați zonei de infarct, cu deosebire în cazul infarctelor interesând vârful inimii. Formarea trombului parietal este favorizată de afectarea endocardului adiacent infarctului și de eliberarea de tromboplastină tisulară din zona de necroză, elemente care stimulează aderența trombocitelor și depunerea de fibrină. În plus, slaba mobilitate a miocardului alterat permite creșterea trombului.

- *Anevrismul cardiac*. Anevrismul ventriculului stâng complică 10 - 15% din IM transmurale vindecate și se produce prin distensia cicatricii postinfarct sub acțiunea presiunii intraventriculare. Punga anevrismală continuă să se mărească cu fiecare sistolă ventriculară, crescând astfel riscul rupturii.

- *Pericardita*. Infarctul miocardic transmural ajuns până sub epicard se însoțește, în 10 - 20% din cazuri, de pericardită fibrinoasă, cu frecături și dureri toracale. La 25% dintre bolnavii cu IM acut, în special la cei cu infarct extins, dezvoltate pe fondul unei insuficiențe cardiace congestive, se formează revărsate pericardice, cu sau fără pericardită. Sindromul postinfarct miocardic (sindromul Dressler) este reprezentat de pericardita survenită târziu, la 2 - 10

săptămâni de la producerea infarctului. Prezența anticorpilor anti-miocite cardiace și ameliorarea manifestărilor clinice sub corticoterapie sugerează că sindromul Dressler are o bază imunologică.

Boala ischemică cronică a inimii

Se utilizează această terminologie pentru a eticheta suferința acelor bolnavi, de obicei vârstnici, la care se dezvoltă insidios o insuficiență cardiacă congestivă, uneori fatală, ca o consecință a alterărilor ischemice progresive ale miocardului. Asemenea bolnavi au de cele mai multe ori antecedente de angină pectorală sau de IM. Numai în puține cazuri insuficiența cardiacă congestivă se instalează ca primă manifestare clinică a unei ischemii miocardice progresive, silențioasă. Unii autori acordă importanță degenerării lente a miocitelor și preferă pentru această stare termenul de "cardiomiopatie ischemică".

Inima poate avea dimensiuni normale, uneori este mai mică sau din contră hipertrofiată. Întotdeauna se remarcă îngustarea ateromatoasă, moderată sau severă, a arterelor coronare și chiar ocluzia totală prin trombi organizați.

Macroscopic, în miocardul de culoare brună pot fi observate focare mici, cenușii-albicioase de fibroză. Prezența cicatricilor post-infarct nu este obligatorie.

Microscopic, principalele modificări constau în atrofia brună a fibrelor miocardice, fibroză interstițială difuză și mai ales perivasculară, necroza unor celule izolate sau a unor grupuri de celule miocardice.

Moartea subită cardiacă

Moartea subită cardiacă este definită ca o moarte de cauze cardiace, survenită pe neașteptate, în prima oră de la debutul simptomelor inițiale (unele studii/definiții prelungesc acest interval la 24 ore). Marea majoritate a cazurilor de moarte subită cardiacă la adult reprezintă o complicație (uneori prima și singura manifestată clinic) a bolii ischemice a inimii, cu instalarea fibrilației ventriculare. 80 - 90% dintre victime prezintă la necropsie leziuni severe de ateromatoză coronariană, care reduc cu peste 75% lumenul arterelor coronare principale. Alte cauze ale morții subite cardiace pot fi: stenoza aortică severă (cu leziuni calcificate), anomaliile congenitale sau câștigate ale sistemului excito-conductor cardiac, prolapsul valvei mitrale, cardiomiopatia hipertrofică, miocarditele etc.

CARDIOMIOPATIILE

Prima definiție a cardiomiopatiilor a fost dată de OMS în 1980: "boli ale mușchiului cardiac, de cauză necunoscută". De atunci au fost propuse câteva actualizări și reformulări, astăzi fiind incluse sub această denumire un grup heterogen de boli primare ale miocardului, care se însoțesc de disfuncția mecanică și/sau electrică a acestuia, având cauze variate (adesea genetice) și care asociază frecvent hipertrofia/dilatația ventriculară.

Există 3 categorii morfologice și fiziopatologice majore de cardiomiopatii:

- cardiomiopatia dilatativă (congestivă),
- cardiomiopatia hipertrofică,
- cardiomiopatia restrictivă.

Cardiomiopatia dilatativă (congestivă) (CMD) este tipul cel mai frecvent de cardiomiopatie și se caracterizează prin dilatația ventriculului stâng și disfuncție diastolică. Este considerată idiopatică/primară dacă se exclud numeroasele condiții patologice care produc leziuni miocardice și secundară când există cauze identificate. CMD secundară este privită ca un efect comun pentru diverse tulburări toxice, metabolice sau infecțioase care lezează în mod direct miocitele cardiace. Astfel, cauze cunoscute de CMD sunt: cardiomiopatia ischemică, cardiopatia secundară hipertensiunii arteriale (HTA), miocardita (virală, bacteriană, fungică, parazitară), boli infiltrative miocardice (amiloidoză, sarcoidoză, hemocromatoză), boli de colagen (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poliarterita nodoasă, dermatomiozita), toxice (alcool, cocaină), medicamente (chimioterapice), boli neuromusculare (distrofia Duchenne) etc.

Boala poate apărea la orice vârstă și la orice grup populațional, într-un sfert din cazuri fiind identificată o componentă ereditară.

Clinic, boala evoluează insidios, cu dilatația progresivă a inimii, inițial asimptomatică și cu disfuncție contractilă (sistolică). Cu timpul, apar semnele insuficienței cardiace congestive. Jumătate din decesele atribuite CMD se petrec subit și sunt datorate aritmiilor ventriculare.

Morfologic, cardiomiopatia dilatativă se caracterizează prin dilatarea tuturor cavităților inimii și hipertrofia miocardului, ventriculii fiind însă mult mai sever afectați decât atriile. Miocardul este palid, flasc, adeseori cu mici cicatrici subendocardice. Endocardul ventriculului stâng apare îngroșat, în special în regiunea apexului, regiune în care se găsesc frecvent trombi parietali aderenți. Valvele cardiace și arterele coronare sunt, de obicei, normale.

Microscopic, este caracteristică atrofia unor fibre miocardice și hipertrofia altora, fibroza interstițială și perivasculară, mai ales în zonele

subendocardice și prezența unui discret infiltrat inflamator limfocitar și plasmocitar.

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o boală miocardică primară, caracterizată prin hipertrofie ventriculară marcată, stângă (HVS) și/sau dreaptă (HVD), în absența unei cauze cardiace sau sistemice (stenoză aortică, HTA etc). Cele 4 trăsături dominante ale bolii sunt: hipertrofia exagerată a miocardului, dezorganizarea miocitelor, apariția familială și asocierea cu moartea subită cardiacă. Cele mai multe cazuri au componentă familială, cu transmitere autozomal dominantă și penetranță incompletă. Poate fi întâlnită la orice vârstă, cu o incidență maximă la 30-50ani, bărbații fiind mai frecvent afectați.

Clinic, în majoritatea cazurilor, CMH este mult timp asimptomatică, dar prezența sa crește riscul morții subite, în special în cursul unor activități fizice intense (este cea mai comună anomalie întâlnită la autopsia atleților tineri care au decedat subit și cea mai frecventă cauză de moarte subită cardiacă la adulții tineri). De cele mai multe ori, boala este diagnosticată numai în decada a 4-a - a 5-a de viață, când se manifestă prin dispnee, angină pectorală și aritmii, urmate, de obicei, de insuficiență cardiacă congestivă severă, prin disfuncție diastolică (miocardul nu se poate relaxa, cu creșterea presiunii telediastolice).

Morfologic, inima este mărită în volum, cu greutate ce depășește frecvent 500 g. Pereții ventriculului stâng sunt mult îngroșați, iar cavitatea ventriculară este redusă uneori la o simplă fantă. Mușchii papilari și cordajele tendinoase apar de asemenea îngroșate. La nivelul ventriculului drept (VD), hipertrofia este simetrică, dar la nivelul ventriculului stâng (VS) hipertrofia poate fi simetrică sau asimetrică, interesând peretele posterior, lateral și apexul, dar mai ales septul interventricular care proemină în cavitatea ventriculului stâng. Există pattern-uri concentrice, apicale și excentrice de hipertrofie.

Microscopic, cea mai semnificativă modificare o constituie dezorganizarea fibrelor miocardice, vizibilă în special la nivelul septului interventricular. Miocitele adiacente, mult hipertrofiat, și-au pierdut aranjamentul fascicular, fiind dispuse oblic și adesea chiar perpendicular unele față de altele. Alte aspecte histologice sunt fibroza interstițială și afectarea microcirculației (anomalii ale arterelor coronare mici intramurale, cu îngroșarea peretelui și îngustarea lumenului).

Cardiomiopatia restrictivă (CMR) este rară și se referă la un grup de boli în care anomaliile miocardului și/sau ale endocardului limitează umplerea ventriculară diastolică (compliance diastolică scăzută), pereții ventriculari fiind excesiv de rigizi sau îngroșați, împiedicând astfel umplerea ventriculară. Funcția contractilă rămâne în limite relativ normale, chiar în

situații de infiltrare extensivă a miocardului. Aceste tulburări hemodinamice sunt similare celor din pericardita constrictivă.

CMR poate fi primară (forma idiopatică de CMR poate fi familială) sau secundară (boli infiltrative, boli de depozitare, post-iradiere, tumori). Bolile cele mai frecvente asociate cu această formă de cardiomiopatie sunt amiloidoza (cea mai frecventă), sarcoidoza, endocardita Loeffler și fibroza endomiocardică. În cazul ultimelor 2 boli există fibroză miocardică și endocardică, asociată cu eozinofilie.

Consecințele restricției umplerii ventriculare sunt reprezentate de dilatarea atriilor și congestia venoasă. Prognosticul CMR este foarte variabil, dependent de etiologie. Boala progresează aproape invariabil spre insuficiență cardiacă congestivă. Mortalitatea este crescută, transplantul cardiac reprezentând ultima opțiune terapeutică.

MIOCARDITELE

Termenul de miocardită se referă la inflamațiile generalizate ale miocardului, asociate cu necroza și degenerarea parcellară, adesea unifocală a miocitelor, excluzând deci boala ischemică a inimii. După OMS, diagnosticul de miocardită trebuie confirmat imunologic, histologic sau imunohistochimic. Frecvența reală a miocarditelor este dificil de apreciat datorită numeroaselor cazuri asimptomatice. De multe ori reprezintă cauze de deces subestimate în insuficiențele cardiace acute, morțile subite și CMD.

Miocarditele se întâlnesc la orice vârstă și constituie una dintre puținele boli ale inimii care pot produce insuficiență cardiacă acută la adolescentul și adultul tânăr, în prealabil sănătos. Miocardita severă se complică uneori cu aritmie și chiar cu moarte subită. Cauzele miocarditelor sunt variate: agenți infecțioși, stări de hipersensibilitate, unii factori toxici, însă simplificând, miocarditele pot fi reumatismale (vezi "boala reumatică a inimii") și nereumatismale (mai frecvent de etiologie virală și bacteriană).

Miocarditele virale sunt produse de virusul Cocksackie, Echovirus, virusul gripal, HIV, etc. În patogeneza bolii este implicată citotoxicitatea directă a virusului sau reacțiile imune mediate celular față de miocitele infectate.

În faza acută, cu leziuni inflamatorii active, inima este dilatată și flască. În timp, se poate asocia hipertrofia miocardului. *Modificările histologice* depind de severitatea clinică a bolii, dar în criteriile de definire se regăsesc întotdeauna infiltratul limfocitar și necroza miocitară. Poate fi observată astfel necroza miocitelor cardiace, însoțită de infiltrat inflamator alcătuit predominant din limfocite T și din macrofage, distribuit focal sau difuz interstițial. Uneori se întâlnesc celule gigante multinucleate. În faza de

rezoluție a procesului, tabloul lezional este dominat de proliferarea fibroblastelor și de prezența fibrelor de colagen.

Miocardita bacteriană supurativă, produsă prin emboli septici sau prin propagare de la nivelul unei endocardite bacteriene, se caracterizează prin prezența microabceselor, vizibile macroscopic, în grosimea miocardului, ca niște puncte gălbui-albicioase-roșietice. Din confluarea acestora pot rezulta abcese mai mari, cu contur policiclic, care se pot deschide în sacul pericardic (cu pericardită purulentă) sau în cavitățile inimii.

BOALA REUMATICĂ A INIMII

Denumirea face referire atât la leziunile cardiace dezvoltate în cursul reumatismului poliarticular acut - *boala reumatică acută a inimii*, cât și la deformările valvulare cronice reziduale - *boala reumatică cronică a inimii*.

BOALA REUMATICĂ ACUTĂ A INIMII

Reumatismul poliarticular acut sau febra reumatică este o alterare inflamatorie a țesutului conjunctiv din organism, apărută în urma infecțiilor acute (aproape întotdeauna faringiene) cu streptococ beta-hemolitic tip A. Boala se întâlnește cu frecvență maximă între 5 - 25 ani, interesează articulațiile, țesutul subcutanat și cordul și are o mare tendință la recidivă. La nivelul inimii, leziunile caracteristice febrei reumatice afectează, cu intensitate diferită, toate cele trei straturi ale peretelui cardiac (miocard, endocard, pericard), de unde și denumirea de **cardită** sau, mai corect, **pancardită reumatismală**.

Patogeneza febrei reumatice implică mecanisme imune, anticorpilor împotriva structurilor antigenice streptococice reacționând încrucișat cu substraturi proprii cardiace cu antigenitate similară (glicoproteine valvulare, sarcolema fibrelor musculare), cu stimularea de reacții inflamatorii.

Manifestările clinice cu semnificație diagnostică sunt: poliartrita, interesând cu predilecție articulațiile mari (care sunt tumefiate, congestionate și foarte dureroase), nodulii inflamatori subcutanați, febra, creșterea VSH-ului, pozitivarea testului pentru proteina C reactivă, leucocitoza, semne ale suferinței cardiace (pericardită, cardiomegalie, insuficiență cardiacă congestivă, sufluri cardiace patologice).

De cele mai multe ori semnele acute ale febrei reumatice se șterg după 3 luni de evoluție. În cazul unor alterări cardiace severe, simptomatologia clinică poate persista 6 luni și chiar mai mult. În cardita reumatică acută mortalitatea este redusă, principala cauză a decesului constituindu-o insuficiența cardiacă datorată miocarditei, deși un anumit rol nefast îl pot avea și disfuncțiile valvulare.

Pericardita reumatismală este o pericardită fibrinoasă cu depozite bogate de fibrină pe suprafața pericardului visceral și parietal, realizând aspectul de "tartină cu unt dezlipită". Poate fi recunoscută clinic datorită frecăturilor pericardice, dar are efecte funcționale reduse și nu duce la pericardită constrictivă.

Miocardita reumatismală

În cazurile severe de febră reumatică inima se dilată, iar bolnavii pot deceda în faza precoce a bolii, la necropsie găsindu-se leziuni de miocardită nespecifică (infiltrat inflamator interstițial alcătuit predominant din limfocite și macrofage, cu rare neutrofile și eozinofile) și focare de degenerare fibrinoidă a colagenului.

Pentru majoritatea cazurilor însă, evoluția clinică nu este atât de dramatică, iar leziunile caracteristice miocarditei reumatismale (*granuloamele/nodulii Aschoff*) dezvoltându-se după mai multe săptămâni de la debutul bolii.

În primele aproximativ 4 săptămâni (*stadiul exsudativ, de alterare sau degenerare fibrinoidă*), leziunile apar sub forma unor focare de alterare fibrinoidă a țesutului conjunctiv interstițial, localizate perivascular și vizibile mai ales în peretele inimii stângi. Zona de alterare fibrinoidă, de aspect granular, omogen, eozinofil este înconjurată de câteva limfocite, plasmocite și macrofage.

În următoarele 4 - 13 săptămâni, (*stadiul intermediar, proliferativ sau granulomatos*) se constituie leziunea granulomatoasă propriu-zisă, alcătuită dintr-o zonă centrală de necroză fibrinoidă, înconjurată de celule Aschoff, celule Anicikov, limfocite, plasmocite, macrofage și rareori neutrofile. Celulele Aschoff sunt celule mari, cu nucleu lobat sau multinucleate și cu citoplasma bazofilă, iar celulele Anicikov sunt celule mononucleare cu nucleu ovoid cu cromatina nucleară striată transversal.

În *stadiul final, de cicatrizare*, granuloamele Aschoff se organizează conjunctiv, cu formarea unor mici cicatrici acelulare, bogate în fibre colagene și de reticulină.

Endocardita reumatismală

În faza acută a carditei reumatismale, concomitent cu miocardita și pericardita, se produc leziuni de *endocardită verucoasă* localizate, de cele mai multe ori, pe fața atrială a valvei mitrale sau pe fața ventriculară a valvei aortice, dar putându-se extinde în unele cazuri și pe cordajele tendinoase și endocardul parietal din vecinătate. Leziunile, dispuse în șirag de-a lungul liniei de contact a valvulelor, de la o comisură valvulară la alta, au aspectul unor vegetații verucoase mici, globuloase, netede, cenușii sau roz-cenușii, translucide, cu consistență crescută, fiind asemănătoare unor boabe de griș

sau unor dinți de pește mic. Verucile, constituite din trombocite, fibrină și câteva hematii sunt aderente de țesutul subjacent și, deci, neembolizante.

Valvulele sunt edemațiate, cu aspect turbure. În grosimea lor se găsesc focare de alterare fibrinoidă și infiltrate celulare alcătuite din limfocite, plasmocite, rare celule Aschoff și, ocazional, neutrofile. Formarea vegetațiilor verucoase, cu topografia lor caracteristică, pare să fie în legătură cu erodarea endocardului valvular (alterat prin procesul inflamator subjacent), sub acțiunea microtraumatismelor exercitate de jetul sanguin local.

Edemul inflamator valvular este curând urmat de proliferarea fibroblastelor și de formarea, uneori, a nodulilor Aschoff, în special la baza valvulelor, cu creșterea vascularizației țesutului valvular (la om, în mod normal, valvele cardiace sunt avasculare).

Vindecarea leziunilor valvulare și organizarea vegetațiilor se face prin proliferare fibrocolagenă masivă, cu îngroșarea valvulelor, a marginilor lor libere și a cordajelor tendinoase. Valvulele devin rigide, retractate sau dimpotrivă, fuzionate la nivelul comisurilor și a cordajelor tendinoase, cu focare de calcificare, constituindu-se astfel deformări permanente (insuficiențe și, respectiv, stenoze valvulare).

Febra reumatică are o mare tendință la recidivă. Frecvența recurențelor atacurilor de boală este foarte crescută, până la 65% în perioada imediat următoare episodului inițial și scade apoi semnificativ, la 5% după 10 ani de la acesta. Tratamentul cu antibiotice al faringitelor streptococice previne atacul inițial de febră reumatică, dar influențează mai puțin recurența bolii. Deocamdată, medicina nu dispune de un tratament specific în febra reumatică. Corticosteroizii și derivații de salicilat cupeză febra și durerile, dar nu previn și nu opresc dezvoltarea leziunilor cardiace.

BOALA REUMATICĂ CRONICĂ A INIMII

Reumatismul cardiac cronic reprezintă o sechelă a fazei acute de febră reumatică (chiar după un puseu unic), în care, după luni sau ani, se pot dezvolta alterări cicatriciale severe ale aparatului valvular (*valvulopatii cronice*). Aceste sechele se exprimă în esență prin îngroșarea fibro-hialină și calcificarea valvulelor, cu simfizarea sau retractia acestora, având drept consecință grade variate de *stenoză* (îngustarea orificiilor valvulare) sau de *insuficiență*, incompetență valvulară (închiderea incompletă a orificiilor valvulare în timpul sistolei cardiace).

Cel mai frecvent și mai sever afectată în boala reumatică cronică a inimii este *valva mitrală*, ale cărei valvule sunt neregulat îngroșate, calcificate, retractate (*insuficiență mitrală*) sau fuzionate la nivelul comisurilor și al cordajelor tendinoase (*stenoză mitrală*). Adesea cele două

deformări valvulare coexistă - *boală mitrală*, asociind, în diferite grade, stenoza cu insuficiența mitrală.

Stenoza mitrală se definește prin reducerea suprafeței orificiului mitral sub valoarea normală de 4-6cm². Valva mitrală este transformată, de obicei, într-un diafragm fibros, iar orificiul valvular redus la un diametru de 5 mm (de la dimensiunea normală de 25 - 30 mm). În cazurile severe, valvulele sunt mult scurtate, îngroșate, rigide, uneori calcificate și fuzionate la nivelul comisurilor. Împreună cu cordajele tendinoase îngroșate și retractate și cu mușchii papilari fibrozați, ele formează un fel de tunel străbătut de un culoar ovalar de dimensiuni tot mai reduse, astfel încât, privită dinspre atriu, valva mitrală apare profund modificată (aspect în "gură de pește"). Morfologic, în stenoza mitrală inima are aspect globulos (crește diametrul transversal), cu dilatarea și hipertrofia atriului stâng care bombează în spațiul retrocardiac (profil radiologic de cord mitral), urmată de hipertrofia și dilatarea ventriculului drept, apoi a atriului drept și hipertensiune arterială pulmonară (HTP). Ventriculul stâng are, de obicei, dimensiuni normale, iar funcția sistolică este normală.

Insuficiența mitrală reprezintă trecerea anormală a unui volum de sânge, din ventriculul stâng în atriu stâng, în timpul sistolei ventriculare. Spre deosebire de stenoza mitrală, incidența insuficienței mitrale de cauză reumatismală a scăzut, fiind mai frecvent, în prezent, de cauză degenerativă. Morfologic, putem observa îngroșarea și retracția valvulelor, dilatarea compensatorie urmată de hipertrofia ventriculului stâng, dilatarea atriului stâng, congestie pulmonară cronică, hipertrofia și apoi dilatarea ventriculului drept. În esență, la modificările din stenoza mitrală se adaugă dilatarea și hipertrofia ventriculului stâng.

A doua structură valvulară afectată, în ordinea descrescătoare a frecvenței, în cursul bolii reumatice cronice cardiace, este ***valva aortică***, de asemenea cu efecte funcționale de insuficiență sau stenoză orificială.

Stenoza aortică se definește prin reducerea suprafeței orificiului aortic sub valoarea normală de 2-3cm². Poate fi de cauză congenitală sau dobândită (reumatismală sau degenerativă). Stenoza aortică severă are ca rezultat hipertrofia concentrică marcată a ventriculului stâng, cu creșterea în dimensiuni și greutate a inimii (cord bovin). Ulterior, ventriculul stâng se dilată și devine insuficient. Insuficiența ventriculului stâng duce la congestie pulmonară cronică, HTP, insuficiență cardiacă dreaptă și uneori moarte subită. Insuficiența coronariană este frecventă, în legătură cu creșterea masei musculare cardiace și cu stenoza orificiilor coronarelor. Este favorizată apariția leziunilor de jet, produse prin agresiunea repetată a peretelui aortic de către jetul de sânge proiectat prin orificiul stenozat.

Insuficiența aortică este o valvulopatie caracterizată prin închiderea incompletă a cuspelor aortice în timpul diastolei și regurgitarea retrogradă a unui volum de sânge. Este determinată de anomalii ale valvei sau ale emergenței aortei, congenitale sau dobândite (degenerativă, reumatismală, prin endocardita infecțioasă, etc). Morfologic, valvele sigmoide sunt îngroșate cicatricial, retractate, ulterior cu dilatarea compensatorie și hipertrofia ventriculului stâng. Diametrul longitudinal al inimii poate depăși 12 cm (diametrul normal fiind de 8 - 9 cm). În dreptul unde de regurgitare a sângelui, se observă adeseori îngroșarea colagenă a endocardului (leziunea de jet). Insuficienței aortice i se poate asocia cu timpul și o insuficiență mitrală funcțională.

Deformările *valvei tricuspide* se întâlnesc doar la 10 % dintre bolnavii cu reumatism cardiac cronic și aproape întotdeauna acestea sunt asociate leziunilor mitrale și aortice. *Valva pulmonară* este în schimb numai rareori afectată.

Între *complicațiile* bolii reumatice cronice a inimii amintim:

- endocarditele bacteriene, consecutive grefării pe valvele modificate, a diferiților germeni microbieni, în cursul unor bacteriemii;
- trombii parietali, formați în atrii sau în ventriculi, la 40% dintre bolnavii cu valvulopatie reumatică și care pot fi sursa unor embolii (cu infarcte în diverse organe);
- insuficiența cardiacă congestivă, asociată atât valvulopatiilor mitrale cât și celor aortice;
- cordul pulmonar, dezvoltat ca efect al hipertensiunii pulmonare secundare.

BOLILE ENDOCARDULUI

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ (BACTERIANĂ)

Este o boală infecțioasă gravă, produsă prin colonizarea endocardului valvular normal sau patologic (sau a protezelor și dispozitivelor intracardiace) de către diferiți agenți infecțioși, în principal bacterii, rar fungi, chlamydii și rickettsii. Leziunea caracteristică este vegetația - masă amorfă ce conține trombocite, fibrină, microorganisme și celule inflamatorii.

În mod tradițional, endocarditele infecțioase au fost clasificate în endocardite acute și subacute, din perspectiva evoluției clinice și a severității, a virulenței intrinseci a agentului patogen și a statusului structurilor cardiace (indemne sau alterate).

Endocardita bacteriană acută (ulcero-vegetantă) a fost descrisă ca o infecție a endocardului valvular indemn, produsă de germeni supurativi cu virulență mare, mai frecvent stafilococul auriu și streptococul piogen. Valvele afectate sunt distruse rapid și 50% dintre pacienți decedează în zile sau săptămâni, în ciuda antibioterapiei și a chirurgiei cardiace, din cauza insuficienței cardiace acute și a septicemiei.

Endocardita bacteriană subacută (polipoasă), cunoscută ca o boală mai puțin gravă, are ca agenți etiologici germeni cu virulență scăzută, ca de exemplu streptococul viridans, stafilococul alb, enterococi etc., care colonizează, de obicei, valve anterior deformate prin endocardită reumatismală, anomalii congenitale, prolaps de valvă mitrală, calcificări etc.

Această clasificare complexă (etiologică, morfologică și evolutivă) a endocarditelor și-a pierdut însemnătatea odată cu introducerea antibioterapiei care modifică substanțial modalitatea de prezentare clinico-morfologică a pacienților cu endocardită bacteriană. Astfel, la ora actuală se pune accent pe determinarea agentului infecțios și a localizării anatomice a leziunilor.

Epidemiologie

Incidența endocarditei bacteriene crește după vârsta de 30 ani și este maximă în decadele 7-8 de viață, fiind de 2 ori mai frecventă la bărbați și se însoțește de o mortalitate ridicată (10-20% din cazuri).

Majoritatea pacienților cu endocardită bacteriană au leziuni predispozante:

- la copii, în trecut acestea erau în 1/3 din cazuri de natură reumatică; în prezent, în condițiile scăderii frecvenței febrei reumatice, asemenea leziuni predispozante sunt mai ales bolile congenitale ale inimii (mai frecvent defectul septal ventricular, tetralogia Fallot sau valva aortică bicuspidă);
- la adult, în 25 - 50% din cazuri lipsesc leziunile predispozante cardiace, iar când acestea există, sunt reprezentate de cardiopatii congenitale, prolapsul valvei mitrale sau alte boli valvulare, HVS, predominant septală, dispozitive intracardiace, catetere venoase; alte surse și condiții de infecție a endocardului sunt: administrarea intravenoasă de droguri (în peste jumătate din cazuri apare o infecție cu stafilococ auriu și este afectată, cel mai frecvent, valva tricuspidă), protezele valvulare (4% din pacienți dezvoltă endocardită bacteriană, frecvent de cord drept), leziuni valvulare degenerative la persoanele în vârstă (calcificări aortice sau mitrale) sau proceduri intervenționale invazive, efectuate în spital; DZ și sarcina reprezintă, de asemenea, factori favorizanți.

În funcție de **etiologie**, endocarditele se clasifică în:

- endocardită infecțioasă cu hemoculturi pozitive (85% din cazuri), frecvent determinată de streptococi, stafilococi, enterococi;
- endocardită infecțioasă cu hemoculturi negative, care apare la pacienți tratați anterior cu antibiotice pentru sindrom infecțios sau când etiologia este determinată de alte microorganisme (fungi, chlamydii etc.)

Patogeneză

Colonizarea endocardului valvular are loc în condițiile unei septicemii/bacteriemii produsă prin diseminarea unui focar de infecție din organism (genital, urinar, pulmonar, tegumentar etc.) sau având sursă exogenă (administrare de droguri intravenoase folosind ace nesterile). La pacienții cu risc crescut, infecția endocardului valvular se poate produce în cursul unei bacteriemii, cel mai adesea tranzitorie și silențioasă, declanșată de intervenții stomatologice, amigdalectomii, cateterisme urinare, vasculare, endoscopii gastro-intestinale, manevre obstetricale etc.

Aspecte morfologice

Leziunile caracteristice din endocardita bacteriană poartă numele de vegetații. *Macroscopic* pot avea caracter vegetant, polipoid sau ulcerativ - distructiv. Vegetațiile se localizează mai frecvent pe fața atrială a valvelor mitrale sau pe fața ventriculară a valvelor aortice, mai ales pe marginea lor liberă, extinzându-se uneori și pe cordajele tendinoase. Au dimensiuni variate, culoare roșietică-cenușie-gălbuie, sunt moi și friabile (embolizante). Sunt alcătuite din fibrină, trombocite, neutrofile, macrofage, material necrotic, colonii microbiene. Ulcerațiile, produse pe fondul unor leziuni de necroză și supurație, determină rupturi, perforații ale valvelor sau aspecte pseudoanevrismale, cu fenomene severe de insuficiență valvulară. Leziunile se pot extinde la nivelul endocardului parietal și al cordajelor tendinoase, cu ulcerația și ruptura acestora.

Structurile valvulare restante sunt edemațiate și infiltrate cu neutrofile. În miocardul din vecinătate se pot identifica microabcese. Fragmentele de vegetații embolizate, care conțin uneori microbi foarte virulenți, produc, în diverse organe, infarcte cu tendință la supurație.

Aspecte clinice

Aproape toți pacienții sunt simptomatici în primele 2 săptămâni de la episodul septicemic/bacteremic, boala debutând prin semne nespecifice precum febră neregulată, oboseală, transpirații nocturne și anorexie. Ulterior apar semne de suferință cardiacă (suflurile cardiace sunt prezente în mod constant), splenomegalie, hemoragii peteșiale tegumentare, conjunctivale și retiniene, cauzate de microemboliile repetate, infarcte cerebrale, renale, intestinale și splenice, hematurie și glomerulonefrită focală (afectarea renală fiind cauzată prin depunerea de complexe imune în pereții capilarelor

glomerulare). În etapele avansate apar modificări cutanate: peteșii, hemoragii subunghiale, noduli Osler, leziuni Janeway.

Explorări paraclinice:

- probe de laborator: leucocitoză cu neutrofilie, VSH și PCR crescute, proteinurie, hematurie; hemoculturi pozitive (minim 3 hemoculturi/24h) și antibiogramă;
- ecocardiografie transtoracică - metodă diagnostică de primă linie; se repetă după 7 zile dacă rezultatul este negativ;
- ecocardiografie transesofagiană - recomandată când există suspiciune clinică mare, iar ecografia transtoracică este negativă;
- examenul histopatologic al pieselor de rezecție chirurgicală.

Diagnosticul bolii se bazează mai ales pe identificarea agentului cauzal, prin hemoculturi repetate și pe ecocardiografie (transtoracică sau transesofagiană).

Evoluție și complicații

Înainte de introducerea antibioterapiei, endocardita bacteriană era în mod inevitabil fatală. Terapia cu antibiotice a redus mortalitatea, dar prognosticul depinde de instituirea precoce a antibioterapiei precum și de agentul patogen. Chiar și în condițiile administrării terapiei, 30% din endocarditele determinate de stafilococul auriu evoluează spre deces. Vindecarea leziunilor cardiace se face cu deformări valvulare severe, prin procese reparatorii fibro-hialine și de calcificare. Plastia valvulară se poate realiza doar după ce infecția valvulară a fost complet eradicată. Datorită distrucțiilor valvulare, insuficiența cardiacă este cea mai frecventă complicație.

ALTE LEZIUNI VALVULARE

Degenerarea ateromatoasă a valvei mitrale, cu fibroză și calcificare, interesează mai ales baza valvelelor. Cordajele tendinoase nu sunt interesate. Funcția cardiacă este numai rareori afectată.

Endocardita marantică (trombotică nebacteriană) poate fi asociată unor cancere (pancreatic, pulmonar, boli hematologice maligne) sau altor boli consumptive severe și se exprimă prin prezența de vegetații mici, sterile, alcătuite din fibrină și trombocite, pe suprafața unor valve cardiace normale. Endocardita marantică este atribuită creșterii coagulabilității sângelui și depunerii de complexe imune la acest nivel, leziuni identice putând fi observate la toți pacienții cu coagulare intravasculară diseminată (CID). Nu se însoțește de distrucție valvulară dar prezintă riscul embolizării, cu producerea de infarcte la distanță (cerebrale, renale, splenice, intestinale sau ale extremităților).

Endocardita Libman-Sacks se întâlnește în lupusul eritematos sistemic și se caracterizează prin vegetații similare celor din febra reumatică, rareori depășind 2mm, localizate pe fața atrială sau ventriculară a valvelor mitrale. *Microscopic*, o caracteristică importantă este necroza fibrinoidă.

Prolapsul valvei mitrale este o anomalie de cele mai multe ori asimptomatică, în care valvele mitrale sunt îngroșate și deformatе, cu aspect gelatinos pe secțiune. Substratul morfologic îl constituie o degenerare mixomatoasă interesând valvele, inelul valvular și cordajele tendinoase. În circa 15% din cazuri, după 10 - 15 ani de evoluție asimptomatică, se instalează o insuficiență mitrală care necesită adesea plastie valvulară.

Calcificările distrofice ale valvei aortice produc stenoză aortică, ca urmare a depunerii de calciu în grosimea cuspelor valvulare și a inelului valvular. Acest proces apare: (1) la vârstnici, ca o alterare degenerativă afectând o valvă aortică tricuspidă, fără stigmatе de boală reumatismală, însă posibil asociată ateromatozei aortice severe; (2) pe sechele de endocardită reumatismală; (3) pe o valvă aortică bicuspidă congenital.

TUMORILE CARDIACE

Tumorile *primare* ale inimii sunt rare, dar pot pune o serie de probleme în plan diagnostic și terapeutic.

Mixomul cardiac, cea mai frecventă tumoră primară a inimii, se întâlnește sporadic și este localizat, de obicei (75% din cazuri), în atriu stâng. Tumora are aspectul unei mase polipoide gelatinoase cu diametrul de 5 - 6 cm. Deși de obicei este atașată de peretele atrial printr-un pedicul scurt, uneori poate avea o mobilitate suficientă care să-i permită blocarea intermitentă (în funcție de poziția pacientului) sau permanentă a orificiului atrio-ventricular, cu moarte subită. Prin fragmentare, poate produce embolie în circulația sistemică. *Microscopic* este constituit din celule poligonale sau stelate, dispersate într-o matrice mixoidă foarte bogată în proteoglicani.

Rabdomiomul este cea mai frecventă tumoră cardiacă primară la copii, fiind considerată mai degrabă un hamartom. În jumătate din cazurile pediatrice de rabdomiom cardiac, rabdomiomul reprezintă forma de afectare cardiovasculară în cadrul complexului sclerozei tuberoase (o anomalie neurocutanată transmisă genetic). Rabdomioamele se întâlnesc preponderent la nivelul ventriculului stâng, prezentându-se ca mase nodulare multiple, cu diametrul de la câțiva mm la mai mulți cm, dispersate în grosimea miocardului, proeminând spre cavitățile inimii și putând obstrua orificiile valvulare. *Microscopic*, tumora este constituită din celule cu nucleu mic, situat central și citoplasmă clară, bogată în glicogen, în care fibrilele radiază de la nucleu spre membrana celulară ("celule păianjen").

Fibroelastomul papilar este o tumoră mai particulară, descoperită incidental, cu excepția cazurilor manifeste clinic prin complicațiile embolice. În peste 80% din cazuri se localizează pe fața ventriculară a valvulelor sigmoide aortice sau pulmonare, respectiv, pe fața atrială a valvulelor atrio-ventriculare. Leziunea se prezintă ca proiecții filiforme, până la 1 cm lungime, având corespondent microscopic un miez de țesut conjunctiv lax, mixoid, cu matrice bogată în mucopolizaharide și fibre elastice, tapetat de celule endoteliale.

Alte tumori cardiace primare, mai rare decât cele descrise mai anterior, sunt: hemangioame, fibroame, limfangioame, neurofibroame și sarcoame.

Tumorile cardiace *secundare* apar ca rezultat al diseminării unor cancere diverse (carcinoame, melanoame, leucemii, limfoame), cu interesarea pericardului și/sau a miocardului. Metastazele cardiace se produc prin propagare limfatică retrogradă (carcinoame), pe cale venoasă (tumori renale sau hepatice) sau prin extensie directă (carcinoame pulmonare, mamare sau esofagiene). Simptomatologia este în relație cu revărsatul pericardic pe care îl determină sau cu efectul de masă, suficient de pronunțat pentru a restricționa umplerea diastolică.

BOLILE CONGENITALE ALE INIMII

Cardiopatiile congenitale apar ca rezultat al unor tulburări în dezvoltarea embrionară, exprimate fie prin poziția anormală a unor structuri (de exemplu, transpoziția vaselor mari), fie prin defecte sau variații de septare a inimii primitive (cum este defectul septal atrial). Incidența malformațiilor congenitale cardiace este de 0,6 -1% la nou-născuți. Acestea constituie totalitatea bolilor de inimă la copiii până la 5 ani, 50% dintre acestea la școlari și doar 1% la adulți.

Etiopatogenic, în majoritatea cazurilor sunt incriminați factori multipli: genetici (trisomiile 21, 18, 15, 13, sindromul Turner), de mediu (infecția cu virusul rubeolei în primul trimestru de sarcină) sau substanțe cu efect teratogen (thalidomida, alcoolul, phenitoina, amfetaminele, litiul, steroizii estrogenici).

Principalele anomalii congenitale cardiace pot fi clasificate în:

- Anomalii cu șunt inițial între inima stângă și inima dreaptă:
 - Defectul septal ventricular
 - Defectul septal atrial
 - Persistența canalului arterial
 - Trunchiul arterial comun
- Anomalii cu șunt între inima dreaptă și inima stângă:

- Tetralogia Fallot
- Anomalii fără șunt:
 - Transpoziția completă a vaselor mari
 - Coarctarea aortei
 - Stenoza pulmonară
 - Stenoza aortică
 - Originea coronarelor din artera pulmonară
 - Boala Ebstein
 - Fibroelastoza endocardului

Prin „șunt” se înțelege o comunicare anormală între camerele inimii sau între vasele mari de la baza acesteia. Căile anormale permit sângelui, în virtutea gradientului presional, să treacă din circulația stângă (sistemică) în cea dreaptă (pulmonară) sau viceversa.

Atunci când sângele din partea dreaptă trece direct în circulația stângă (șunt dreapta-stânga), rezultă hipoxie și cianoză (inițială), deoarece circulația pulmonară este ocolită, iar sângele venos, slab oxigenat, trece direct în circulația arterială sistemică. Existența acestui tip de șunt explică embolia paradoxală, când trombi formați în venele periferice embolizează în circulația sistemică. Cianoză îndelungată determină o lărgire și rotunjire a vârfulor degetelor de la mâini și picioare ”degete de toboșar” (osteoartropatia hipertrofică) și policitemie.

În schimb, șunturile stânga-dreapta determină creșterea fluxului sanguin pulmonar, inițial fără cianoză. În timp, rezultă o supraîncărcare de volum și presiune a circulației pulmonare, care răspunde printr-o hipertrofie a mediei arterei pulmonare și a ramurilor sale, vasoconstricție cu creșterea rezistenței vasculare în periferie și hipertrofia adaptativă a ventriculului drept la creșterea cronică a presiunii în circulația pulmonară. Astfel, rezistența vasculară pulmonară ajunge la același nivel cu cea din circulația sistemică și șuntul, inițial stânga-dreapta, se inversează, devenind unul de la dreapta la stânga, cu cianoză tardivă (sindromul Eisenmenger).

Odată instalată HTP, defectele structurale ale bolii cardiace congenitale sunt considerate ireparabile chirurgical. Insuficiența cardiacă dreaptă poate duce la decesul pacientului. Pentru prevenția acestui deznodământ se impune intervenția chirurgicală timpurie pentru închiderea șunturilor semnificative stânga-dreapta.

Defectul septal ventricular (DSV) este cea mai frecventă malformație cardiacă, întâlnită izolat (boala Roger) sau în asocieră cu alte anomalii. Comunicarea interventriculară este situată cel mai adesea în porțiunea superioară, membranoasă a septului, dar uneori poate afecta o mare parte a acestuia (inclusiv partea musculară), realizând cordul trilocular biatrial.

Defectele de dimensiuni reduse pot avea consecințe funcționale minore și uneori se închid spontan, odată cu finalizarea dezvoltării somatice a copilului. La copiii cu defecte largi, presiunea mai ridicată din ventriculul stâng determină șuntul inițial stânga-dreapta, cu hipertrofia progresivă a ventriculului stâng și, în final, insuficiență cardiacă congestivă. Defectele largi pot fi corectate chirurgical. În cazul unor defecte moderate, care permit supraviețuirea îndelungată cu acest șunt stânga-dreapta, creșterea rezistenței vasculare pulmonare și a presiunii pulmonare, duc la amplificarea presiunii în ventriculul drept și inversarea șuntului, din inima dreaptă în inima stângă, cu cianoză tardivă.

Defectul septal atrial (DSA), comunicarea interatrială, rezultată prin lipsa de fuziune dintre septul primar și septul secundar interatrial. DSA mic nu determină apariția complicațiilor și se închide spontan aproape întotdeauna în timpul copilăriei. DSA larg este inițial asimptomatic, copilul acuzând doar rareori oboseală și dispnee de efort. În urma șuntului stânga-dreapta se produce mai târziu, de obicei în preadolescență, suprîncărcarea circulației pulmonare și HTP, cu inversarea șuntului (dreapta-stânga) și cianoză. Cazurile simptomatice beneficiază de tratament chirurgical.

Persistența canalului arterial, una dintre cele mai frecvente anomalii cardiace congenitale, se întâlnește mai ales la copiii ale căror mame au fost infectate, în primele luni de sarcină, cu virusul ruzeolei. Canalul arterial, care asigură în timpul vieții intrauterine trecerea sângelui din artera pulmonară în aortă, se obstruează după naștere printr-un proces de fibroză, ca urmare a creșterii concentrației oxigenului în sângele arterial. Persistența sa face ca, în funcție de calibrul, o cantitate din sângele evacuat în aortă, unde presiunea este mai mare, să treacă în artera pulmonară. Ventriculul stâng se hipertrofiază cu timpul, prin suprasolicitare și poate deveni insuficient. O altă consecință este HTP cu urmările sale. Anomalia poate fi corectată chirurgical, cu succes.

Trunchiul arterial comun presupune existența unei origini comune pentru aortă, artera pulmonară și arterele coronare. Anomalia este produsă prin lipsa septării sau septarea incompletă a trunchiului arterial primitiv, de către septul spiral.

Tetralogia (tetradă) Fallot, cea mai obișnuită cardiopatie congenitală cianogenă a copilului mai mare și a adultului, reprezintă 10% din totalitatea bolilor congenitale ale inimii. Ea asociază 4 modificări anatomice:

- stenoză valvulară pulmonară
- defect septal ventricular
- dextropoziția aortei cu încălecare defectului septal ventricular
- hipertrofia ventriculului drept.

În condițiile unei stenoze pulmonare severe, sângele este șuntat din ventriculul drept, prin defectul septal ventricular, în aortă, cu cianoză exprimată. Dispneea de efort este evidentă, iar dezvoltarea somatică este semnificativ întârziată. Policitemia, tromboza cerebrală, endocardita bacteriană cu emboli septici pot complica evoluția bolii. Corectarea chirurgicală a tetralogiei Fallot este posibilă în prezent, prin chirurgia pe cord deschis, cu o mortalitate sub 10%. Postoperator, simptomatologia se remite, iar prognosticul pe termen lung este excelent.

Transpoziția vaselor mari se referă la situația în care aorta își are originea în ventriculul drept, iar artera pulmonară în ventriculul stâng. Această situație este incompatibilă cu viața postnatală dacă nu există un șunt care să amestece sângele (mai ales DSV, persistența orificiului Botallo sau a canalului arterial).

Coarctația aortei este o îngustare, o constricție locală a crosiei aortei, situată, de cele mai multe ori, imediat sub originea arterei subclaviculare stângi, în dreptul canalului arterial. *Clinic*, îi este caracteristică discrepanța dintre presiunea sângelui la membrele superioare (145 mmHg) și inferioare (70 mmHg). Hipertensiunea arterială (HTA) din partea superioară a corpului determină hipertrofia ventriculului stâng și se însoțește de amețeli, cefalee, epistaxis. Membrele inferioare sunt palide și reci. Coarctația aortei poate fi tratată cu succes, prin excizia chirurgicală a segmentului îngustat, preferabil la copiii cu vârsta între 2 și 4 ani.

Stenoza pulmonară, produsă prin fuziunea valvulelor semilunare, antrenează, cu timpul, hipertrofia ventriculului și a atrului drept.

Stenoza congenitală a aortei poate fi valvulară (îngroșarea și fuziunea valvulelor semilunare), mai rar subvalvulară (dezvoltarea anormală a unei benzi fibro-elastice subvalvulare) sau supravalvulară (îngroșarea marcată a inelului aortic supravalvular).

Originea coronarelor din artera pulmonară. Când una dintre coronare, mai frecvent coronara stângă, își are originea în artera pulmonară, miocardul irigat de către aceasta este expus riscului unei ischemii cronice, cu infarct miocardic, fibroză, calcificări și fibroelastoza endocardică.

Boala Ebstein este o malformație caracterizată prin deplasarea și deformarea valvei tricuspide într-un ventricul drept subdezvoltat. Consecutiv apare insuficiența cardiacă, dilatarea marcată a ventriculului drept, aritmii și moartea subită.

Fibroelastoza endocardului se caracterizează prin îngroșarea fibroelastică a endocardului ventricular stâng, care poate interesa și valvulele. Anomalia conduce la insuficiență cardiacă progresivă.

Dextrocardia reprezintă inversarea în oglindă a poziției și configurației inimii. Când dextrocardia nu se însoțește de modificarea

poziției celorlalte viscere (stare denumită *situs inversus*), aceasta se asociază constant cu anomalii cardiovasculare severe: transpoziția vaselor mari, DSA și DSV.

BOLILE ARTERELOR

ARTERIOSCLEROZA

Termenul de arterioscleroză se referă la un grup de alterări care au în comun îngroșarea și pierderea elasticității peretelui arterial.

Patogenic și morfologic, se deosebesc 3 variante lezionale:

- **ateroscleroza (ateromatoza) - ATS**, caracterizată prin formarea ateroamelor (plăci fibro-lipidice la nivelul intimei);
- **arterioloscleroza**, având ca substrat îngroșarea marcată, hialină sau proliferativă, a peretelui arterelor mici și arteriolelor;
- **arterioscleroza Mönckeberg**, în care se produce calcificarea mediei arterelor musculare.

Ateroscleroza

Ateroscleroza (ATS) sau ateromatoza este cea mai frecventă și mai importantă boală a arterelor, care "așterne patul" majorității accidentelor vasculare cerebrale și/sau coronariene, principale cauze de mortalitate în societatea modernă.

Ateroscleroza este boala arterelor mari și medii, rezultând din acumularea progresivă a celulelor musculare netede și a lipidelor în intima acestora (boala intimei arteriale). Pe măsura dezvoltării lor, leziunile, denumite *ateroame (plăci de aterom, plăci fibro-lipidice ale intimei)* se extind și asupra altor straturi ale peretelui arterial și duc la diminuarea progresivă a lumenului vascular.

Factorii majori de risc pentru ateromatoză sunt:

- **Hipertensiunea arterială (HTA)**. Creșterea presiunii arteriale accelerează aterogeneza și mărește incidența bolii ischemice a inimii și a accidentelor vasculare cerebrale.
- **Hiperlipidemia**. Reprezintă, de departe, cel mai important factor de risc pentru ATS. Creșterea nivelului seric al lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), bogate în colesterol și a celor cu densitate foarte mică (VLDL), crește riscul aterogenezei, în timp ce creșterea concentrației lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) îl micșorează. În absența unor tulburări genetice ale metabolismului lipidelor, cantitatea de colesterol din sânge este în strânsă corelație cu dieta bogată în grăsimi saturate.

- *Tabagismul*. Este un factor de risc important pentru boala ischemică a inimii, efectul acestuia fiind dependent de doză.
- *Diabetul zaharat (DZ)* se asociază cu creșterea substanțială a riscului obstrucției ATS a arterelor coronare, cerebrale și ale membrilor inferioare. Mecanismul complex de producere a plăcilor de aterom în DZ, este legat de “disfuncția endotelială” (prin exces de hidrocarbonate plasmatic).
- *Înaintarea în vârstă, sexul masculin, viața sedentară, stresul*.

Alți factori de risc, cu pondere mai mică, sunt obezitatea, utilizarea anticoncepționalelor orale, hiperuricemia, dieta bogată în hidrocarbonate.

Fiecare dintre factorii majori de risc contribuie individual la dezvoltarea leziunilor ATS. Asociați, ei își potențează acțiunea, exercitând un efect mai mare decât cel însumat. Trăsăturile genetice influențează în mod evident factorii de risc precum și mecanismele protective care, pentru moment, nu sunt clarificate.

Factorii de risc majori pentru ATS se pot regrupa (din considerente terapeutice și/sau preventive) în:

factori constituționali (*nemodificabili*):

- anomalii genetice;
- istoric familial;
- înaintarea în vârstă;
- sexul masculin

și *modificabili*:

- hiperlipidemia;
- HTA;
- fumatul;
- DZ;
- inflamația.

Patogeneza ATS nu este întru totul elucidată. O concepție patogenică, pe deplin acceptabilă, ar trebui să integreze explicativ:

- rolul factorilor majori de risc, în special al hiperlipidemieii;
- caracterul focal și localizarea în intimă a leziunilor;
- prezența lipidelor în majoritatea plăcilor și
- mecanismul proliferării fibrelor musculare netede, care reprezintă modificarea fundamentală și chiar inițială în dezvoltarea leziunilor ATS.

Morfologic se descriu două tipuri principale de leziuni: *plăcile lipidice* și *plăcile ATS*.

Plăcile lipidice sunt prezente încă din copilărie, chiar în primii ani de viață și importanța lor constă mai ales în aceea că reprezintă precursorii possibili ai plăcilor ATS.

Ele se găsesc pe suprafața aortei la toți copiii în vârstă de peste un an, indiferent de zona geografică, rasă, sex, condiții de mediu. Leziunile apar inițial sub forma unor pete galbene mici, cu diametrul sub 1 mm, care se alungesc progresiv, ajungând la peste 1 cm lungime și 1 - 2 mm lățime. *Microscopic*, în intima vasului se observă o aglomerare de celule încărcate cu grăsime, celule care sunt fibre musculare netede și macrofage de origine sanguină. Aceste plăci lipidice nu prezintă semnificație clinică. Ele pot dispărea din intima arterială, dar la pacienții cu risc se pot transforma în plăci ATS.

Plăcile ateromatoase, numite și *ateroame* sau *plăci lipidice fibro-inflamatorii* sunt leziunile fundamentale din ATS. Ele se pot dezvolta în toate arterele cu diametrul peste 2 mm.

Macroscopic, acestea apar sub forma unor plăci albicioase sau albicioase-gălbui, rotunjite sau ovale, ușor proeminente pe suprafața endarterei și cu diametrul variind între 0.3 – 1.5 cm. Cu timpul, leziunile învecinate pot fuziona, prezentând un contur policiclic și dimensiuni apreciabile. Ele pot interesa numai o parte sau toată circumferința vasului. Pe secțiune, suprafața luminală a plăcii tinde să devină dură și albă (învelișul fibros), iar porțiunea profundă este galbenă sau albicioasă-gălbuie și moale. Partea centrală a plăcilor mari este constituită dintr-o masă galbenă, păstoasă-fluidă, liponecrotică, de unde și denumirea de *aterom* (de la grecescul "atheroma / athera,, = terci, fiertură de ovăz).

Topografia plăcilor ATS este caracteristică, ele interesând, în ordine descrescătoare, aorta abdominală, arterele coronare, artera poplitee, aorta toracică descendentă, arterele carotide interne, arterele componente ale poligonului Willis de la baza creierului. Pe aortă, leziunile afectează cu prioritate zonele din jurul orificiilor de urgență ale ramurilor mari. Arterele membrilor superioare sunt de obicei cruțate, ca și arterele mezenterice și arterele renale, cu excepția orificiului de origine al acestora. Se remarcă totuși o mare variație individuală în privința distribuției și intensității leziunilor, uneori fiind mai afectată aorta, alteori arterele coronare (la vârste mai tinere) sau arterele cerebrale (mai ales la vârstnici).

În evoluție, placa de aterom prezintă 3 stadii:

- *stadiul de inițiere și formare*: particularitățile structurale murale combinate cu discontinuitățile barierei endoteliale, transformă suprafața intimei, normal anticoagulantă, într-una procoagulantă. Trombii murali formați pe o astfel de suprafață intimală lezată sunt organizați conjunctiv și încorporați în intimă, alături de lipide și

monocite / macrofage, care la rândul lor stimulează acumularea de celule musculare netede în intimă. Intima astfel îngroșată nu mai este nutrită corespunzător, producându-se necroza ischemică a porțiunii sale profunde (la interfața cu media), cu formarea centrului necrotic al plăcii. Miezul necrotic, alături de factorii angiogenici prezenți în placă, inițiază angiogeneza cu punct de plecare vasele din *vasa vasorum*, cu neovascularizația plăcii.

- *stadiul de adaptare*: odată formată, placa lipidică fibro-inflamatorie proemină în lumen, iar peretele arterial se remodelează pentru a menține diametrul lumenului. Această remodelare permite prezervarea permeabilității vasculare, de cele mai multe ori fără simptomatologie clinică, însă, uneori forțele de forfecare care își exercită efectul asupra peretelui vascular fragilizat, pot rupe placa cu efecte clinice manifeste. Mecanismul de adaptare, care poate avea, *per se*, efect nefavorabil, este depășit când placa lipidică ocupă mai mult de 50% din lumenul inițial al vasului (stenoză arterială).
- *stadiul de expresie clinică* a plăcii - când intervin complicațiile plăcilor de aterom (vezi mai departe).

O abordare stadială în evoluția plăcilor ATS este cea recomandată de *American Heart Association (AHA)*:

- stadiul I: prezența, la nivelul intimei, a celulelor inflamatorii și a celulelor musculare netede;
- stadiul II: acumularea de macrofage încărcate cu lipide (celule xantomatoase/spongiocite) sub un strat endotelial încă intact;
- stadiul III: placa lipidică, care diferă de stadiul anterior doar cantitativ - leziune mai extinsă, cu o cantitate mai mare de lipide extracelulare și de celule inflamatorii;
- stadiul IV: placa proemină în lumenul vasului, învelișul endotelial fiind subțire;
- stadiul V: subdivizat în Va, identic cu stadiul IV, dar cu învelișul endotelial gros, respectiv, Vb – placa de aterom calcificată;
- stadiul VI: placa trombozată, secundară ulcerării învelișului endotelial.

Microscopic, în structura plăcilor ATS se găsesc trei componente esențiale:

- celule musculare netede, macrofage și leucocite;
- țesut conjunctiv incluzând colagen, fibre elastice și proteoglicani;
- depuneri intra- și extracelulare de lipide.

Placa tipică de aterom este constituită dintr-o parte superficială, un înveliș fibros, alcătuit din celule musculare netede, puține limfocite T,

macrofage, lipofage, colagen, elastină și proteoglicani și o parte profundă, necrotică, "miezul" leziunii în care se găsesc resturi celulare, macrofage încărcate cu grăsime, material lipidic, calciu, fibrină și alte proteine plasmatică. În compoziția masei lipidice dezorganizate se găsesc esteri ai colesterolului, colesterol neesterificat și cantități mici de trigliceride și fosfolipide. Studii recente au arătat că macrofagele încărcate cu grăsimi sunt în realitate celule musculare netede și monocite sanguine metamorfozate.

În final, proliferază vase sanguine mici, în special la periferia leziunii, producându-se neovascularizarea plăcii de aterom. Cu timpul, leziunile se extind spre media vasului pe care o dezorganizează și căreia i se substituie, scăzând sever rezistența peretelui vascular.

Structura histologică a plăcii de aterom poate prezenta unele variații legate de numărul mai mare sau mai mic al celulelor musculare netede, de cantitatea colagenului și a matricei extracelulare și mai ales de bogăția în lipide. Ateromul tipic conține o cantitate mare de lipide. Cu toate acestea, multe plăci ATS sunt constituite în special din celule musculare netede și din țesut fibros. Așa de exemplu, leziunile din ATS coronariană sunt adeseori mai ales fibroase. În leziunile vechi, fibroza progresivă poate converti ateromul gras într-o cicatrice fibroasă.

Plăcile de aterom deplin constituite pot suferi o serie de modificări rezultând așa numitele *plăci de aterom complicate*:

- Aproape întotdeauna, în faza lezională avansată, ateroamele suferă *calcificări* mai mult sau mai puțin severe, transformând arterele în tuburi rigide.
- Dezintegrarea învelișului fibros al plăcii are loc adeseori, cu *ulcerarea plăcii* și deversarea materialului liponecrotic în sânge, producând microemboli.
- *Tromboza* supraadăugată unei plăci ATS fisurată sau ulcerată este o complicație obișnuită, cu urmări severe, trombul putând obstrua lumenul vasului sau putând fi încorporat în placa de aterom.
- *Hemoragia* în placa de aterom, mai frecventă în ateromatoza coronariană, este urmarea rupturii capilarelor care (neo)vascularizează placa. Hematomul format poate rămâne sub intima îngroșată (prin bombarea căreia se poate produce ocluzia vasului) sau se deschide (se rupe) în lumenul vascular. În urma fagocitării hematiilor extravazate, apar macrofage încărcate cu hemosiderină, întâlnite frecvent în plăcile de aterom.
- Deși ATS este o boală a intimei arteriale, în cazurile severe se produce, în zona plăcii de aterom, atrofia prin compresiune a mediei, cu dispariția țesutului elastic, scăderea rezistenței peretelui arterial și formarea unui *anevrism*.

Efectele clinice ale ATS sunt diferite, dependent de calibrul vasului afectat și de severitatea leziunilor. Între principalele efecte notăm:

- *Ocluzia arterială acută*. Tromboza supraadăugată unei plăci ATS ulcerate, ruptura și hemoragia în placa de aterom sunt adesea urmate de obstrucția brutală și completă a lumenului arterelor mici, musculare. Această obstrucție are ca rezultat necroza ischemică a țesutului irigat de vasul respectiv, necroză care se manifestă clinic ca infarct miocardic, ramolism cerebral, gangrenă intestinală sau o gangrenă a membrilor inferioare.
- *Îngustarea progresivă a lumenului arterial*. Pe măsura dezvoltării sale, placa ATS proemină în lumenul arterei, reducând treptat fluxul sanguin. Această reducere este semnificativă în cazul arterelor mici și este responsabilă de ischemia cronică și atrofia unor organe. Printre efectele importante se numără ischemia cronică a miocardului cu angină instabilă, stenoza arterei renale cu HTA de cauză renovasculară sau boala vasculară periferică cu ischemie cronică de membre inferioare și claudicație intermitentă.
- *Formarea anevrismelor*. Plăcile de aterom se pot extinde în media arterelor elastice (artere mari), scăzând rezistența peretelui acestora și favorizând dezvoltarea unui anevrism, cel mai tipic exemplu fiind anevrismul aortei abdominale.
- *Embolismul*. Trombii sau fragmente din trombii formați pe suprafața plăcilor de aterom ulcerate se pot desprinde și pot migra în circulația sanguină sub formă de emboli, cu producerea unor infarcte splenice, renale, ale membrilor inferioare (gangrenă). Embolii mai pot fi constituiți și din materialul liponecrotic al plăcilor ATS (astfel de emboli formați în arterele carotide reprezintă cauza frecventă a infarctelor cerebrale).

Arterioscleroza

Acest termen se referă la două entități lezionale - *arterioscleroza hialină* și *arterioscleroza hiperplazică*, strâns legate de HTA, dar în producerea cărora mai pot fi implicați și alți factori.

Arterioscleroza hialină / arteriolo hialinoza se întâlnește ca o leziune semnificativă și generalizată la bolnavii cu HTA, dar poate fi observată și la diabetici sau la persoanele în vârstă, chiar normotensive.

Leziunea constă în îngroșarea pereților arteriolelor, prin depunere de hialin între intimă și medie, sub forma unui manșon omogen, eozinofil. Straturile de elastină sporesc, mimând dedublarea laminei elastice interne, media se atrofiază, iar lumenul vasului diminuează progresiv.

Se consideră că leziunea se instalează ca o consecință a insudării componentilor plasmatici prin endoteliul vascular (proces numit „vasculoză plasmatică”) și/sau a sintezei exagerate de matrice extracelulară de către celulele musculare netede. Probabil stresul cronic hemodinamic din HTA sau tulburările metabolice din DZ sunt responsabile de alterarea endoteliului, permițând astfel trecerea proteinelor plasmactice în peretele vascular, cu formarea hialinului.

Arteriolohialinoza este evidentă în splină și în special în rinichi, unde determină, prin ischemie cronică, atrofia parenchimului renal (nefroangioscleroza benignă).

Arterioloscleroza hiperplazică se caracterizează prin îngroșarea, în foi concentrice suprapuse (în bulb de ceapă), a peretelui arteriolelor, cu îngustarea progresivă a lumenului. Electronoptic, celulele hiperplaziate din peretele vascular au aspectul celulelor musculare netede. Membrana bazală apare, de asemenea, îngroșată și dedublată.

Arterioloscleroza hiperplazică se află în strânsă relație de cauzalitate cu HTA malignă sau "accelerată" (în care presiunea diastolică depășește 130 mmHg). Frecvent, dar nu obligatoriu, modificările hiperplazice se însoțesc de focare de necroză fibrinoidă a peretelui vascular. Pot fi afectate arteriolele din toate țesuturile organismului, dar mai ales cele din rinichi (nefroangioscleroza malignă), intestin, vezicula biliară, țesutul peripancreatic și perisuprarenalinian.

Arterioscleroza Mönckeberg

Calcificarea mediei sau arterioscleroza Mönckeberg se caracterizează prin calcificarea mediei arterelor mijlocii și a arterelor mici de tip muscular. Sunt afectate cu prioritate arterele femurale, tibiale, radiale, ulnare și arterele tractului genital, la ambele sexe. Leziunile, prezente în general la persoane mai în vârstă, par să fie în legătură cu acțiunea îndelungată a unor factori vasomotori și au semnificație clinică minoră. Arterele afectate sunt dilatate și cu peretele indurat, cu nodozități la palpare. *Microscopic*, celulele musculare ale mediei sunt substituite pe alocuri prin zone palide, acelulare de țesut fibros hialinizat în care se observă focare de calcificare, uneori cu metaplazie osoasă.

VASCULITELE

Reprezintă, prin definiție, inflamația, însoțită de necroză, a peretelui vascular (arterial, capilar și/sau venos). Schemele de clasificare încearcă să grupeze aceste leziuni în funcție de diametrul vascular, de implicarea complexelor imune, de prezența autoanticorpilor specifici, de formarea granuloamelor și de specificitatea de organ. Între entitățile astfel rezultate

există destule suprapuneri clinice și patologice, însă ca mecanisme patogenice, mai frecvente sunt două: inflamația mediată imunologic, respectiv invazia directă a peretelui vascular de către agenți infecțioși. Discriminarea celor două categorii de leziuni este crucială, terapia imunosupresoare fiind eficientă în vasculitele imun-mediate, dar total contraindicată în vasculitele infecțioase.

Alți factori etiologici implicați în producerea vasculitelor sunt: fizici (iradierea), chimici (compenți ai tutunului) sau mecanici.

În relație cu tipul celulelor inflamatorii prezente în peretele vascular, se descriu mai multe modele de afectare:

- granulomatos cu celule gigante;
- limfo-plasmocitar;
- acut neutrofilic;
- acut eozinofilic;
- mixt.

Vasculitele non-infecțioase cu răspuns imun local sau sistemic sunt cauzate de:

- depuneri de complexe imune;
- anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA);
- anticorpi anti-celule endoteliale;
- celule T autoreactive.

Arterita (temporală) cu celule gigante

Este o inflamație granulomatoasă cronică focală a arterelor extremității cefalice (cu predilecție artera temporală, dar și arterele cerebrale, vertebrală, oftalmică, chiar aorta) și constituie în prezent, probabil, cea mai comună formă de vasculită a pacienților vârstnici (incidență maximă în jurul vârstei de 70 de ani), mai frecvent femei.

Principalele semne clinice sunt cefaleea și durerile temporale pulsatile, iar în cazul arterei oftalmice, diplopie până la cecitate bruscă și permanentă.

Etiologia rămâne obscură; modificările morfologice sugerează participarea unor reacții imune mediate celular (celule T) față de antigeni ai peretelui vascular care determină producția de citokine proinflamatorii (în special TNF – tumor necrosis factor), cu răspuns granulomatos caracteristic.

Artera afectată îmbracă aspectul unui cordon cu îngroșări nodulare de-a lungul său. Lumenul vasului este redus la o simplă crăpătură sau obliterat trombotic. Afectarea focală a peretelui vascular explică, în unele cazuri, problemele de diagnostic în materialul biopsic. *Microscopic*, în medie și intimă se identifică granuloame inflamatorii constituite din agregate de

histiocite, limfocite (predominant T citotoxice, CD4+), plasmocite, eozinofile și neutrofile. Celulele gigante multinucleate sunt numeroase și distribuite mai ales în zona limitantei elastice interne, structură care este tumefiată, neregulată, fragmentată prin prezența unor focare de necroză. În etapele ulterioare, intima apare mult îngroșată, cu țesutul elastic rezidual fragmentat, iar media și adventicea, fibrozate. Trombul, care poate oblitera lumenul arterei este organizat și uneori recanalizat.

Arterita Takayasu

Este o vasculită granulomatoasă a arterelor medii și mari, care se manifestă clinic prin tulburări vizuale și o amplitudine scăzută a pulsului arterial la nivelul extremităților superioare. Multe trăsături clinice și histologice sunt comune cu arterita (temporală) cu celule gigante, dar le diferențiază vârsta pacienților: sub 50 de ani în cazul arteritei Takayasu.

În mod clasic, arterita Takayasu interesează arcul aortei (în 1/3 din cazuri sunt interesate și restul segmentelor aortice, artera pulmonară, arterele coronare și renale), cu îngustarea, până la obliterare, a lumenului arterial. *Microscopic*, modificările variază de la infiltrate mononucleare adventiceale cu manșonări ale *vasa vasorum*, la inflamația masivă a mediei, incluzând granuloame bogate în celule gigante și necroze focale. În evoluție apar cicatrici fibroase intricate cu infiltrat inflamator cronic în toată grosimea peretelui arterial.

Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasă (PAN) este o vasculită acută necrozantă, care afectează cu precădere arterele musculare mici și mijlocii din diferite organe și țesuturi. Leziunile interesează predominant arterele din rinichi, cord, mușchi striați, tub digestiv și sistem nervos. *Clinic* se manifestă prin reacții generale nespecifice ca febră, oboseală, slăbiciune, leucocitoză și prin simptomatologie de organ: hematurie și albuminurie, dureri abdominale și melenă, dureri musculare etc.

Pe lângă forma clasică, idiopatică, o treime dintre pacienți au hepatită cronică virală B și C, prezentând complexe imune în vasele afectate, ceea ce indică o patogenie imună, fără asociere cu ANCA.

Microscopic, trăsătura caracteristică o constituie necroza fibrinoidă a mediei musculare și a structurilor adiacente, interesând toată circumferința vasului sau numai o parte din aceasta, pe segmente nu mai lungi de 1 mm, cu predilecție la locul de ramificare a arterei. În jurul focarelor de necroză se dezvoltă un răspuns inflamator acut puternic, cu infiltrat celular bogat alcătuit din neutrofile, eozinofile, limfocite, plasmocite și macrofage, infiltrat care se extinde de obicei și în adventice (periarterită). Pe fondul acestor

leziuni se produc tromboze segmentare, cu infarcte multiple în organele interesate. Afectarea unor artere mai mari, de exemplu ramuri ale arterelor renale, coronare, cerebrale, este urmată de formarea de anevrisme (cu diametrul sub 0.5 cm), a căror ruptură poate fi sursa unor hemoragii fatale.

În cazul supraviețuirii bolnavului, după câteva luni de evoluție, multe dintre leziunile vasculare se vindecă (în special sub corticoterapie). Se produce resorbția materialului necrotic și a exsudatului inflamator, urmată de fibroza în focare a mediei și adventiceii, concomitent cu organizarea eventualilor trombi (cu îngroșări nodulare de-a lungul arterei). De cele mai multe ori se întâlnesc, pe aceeași arteră sau pe artere diferite, leziuni în diverse stadii evolutive.

Complicațiile tardive sunt determinate de ischemia cronică. Angina pectorală, insuficiența cardiacă, insuficiența renală și HTA (de cauză renală) sunt printre cele mai frecvente complicații, dar pot apărea și infarcte intestinale sau cerebrale.

Vasculitele asociate cu autoanticorpi anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA) sunt: poliangeita microscopică, granulomatoza cu poliangeită (granulomatoză Wegener), sindromul Churg-Strauss, vasculite "limitate" la rinichi și cele induse medicamentos.

Granulomatoza cu poliangeită (denumită în trecut **granulomatoza Wegener**) este o vasculită sistemică necrozantă caracterizată prin triada:

- granuloame necrozante ale tractului respirator superior (cavitate nazală, sinusuri paranazale, faringe și laringe porțiunea supraglotică - până la corzile vocale) și/sau ale tractului respirator inferior (plămân);
- vasculite necrozante sau granulomatoase ale vaselor mici și mijlocii, predominant de la nivelul căilor respiratorii superioare și al plămânilor, dar și cu alte localizări;
- glomerulonefrită necrozantă focală și segmentară, adesea cu semilune.

Forma limitată de boală se manifestă la nivelul tractului respirator, în timp ce forma extinsă de boală interesează ochii, pielea, inima.

Microscopic, leziunile tractului respirator variază de la sinuzite granulomatoase la leziuni ulcerative ale nasului, palatului sau faringelui, înconjurate de granuloame cu necroză centrală și vasculită. Granuloamele necrozante sunt înconjurate de fibroblaste proliferate, celule gigante și limfocite.

Trombangeita obliterantă

Trombangeita obliterantă (boala Buerger) este o boală ocluzivă inflamatorie a arterelor mici și medii ale extremităților, în principal arterele

tibiale și radiale, cu extensie la venele și nervii adiacenți. Se întâlnește aproape în exclusivitate la bărbați tineri de vârstă medie, mari fumători. În ultimele decade s-a semnalat apariția bolii și la femei fumătoare.

Din punct de vedere patogenetic, se remarcă legătura stânsă dintre fumat și boală, în legătură cu efectul toxic direct al tutunului asupra celulelor endoteliale, majoritatea pacienților având o hipersensibilitate la injectarea intradermică de extracte tabacice.

Primele semne de boală apar de obicei între 25 - 40 ani, sub forma claudicației intermitente (dureri musculare declanșate de efortul fizic, care cedează la repaus) și a flebitei nodulare superficiale. Ulterior apar tulburări trofice cu ulceratii cronice care culminează cu gangrenă și necesită amputație. Leziunile vasculare au caracter segmentar și recidivant, obligând la amputații succesive. Renunțarea la fumat poate stopa evoluția bolii.

Leziunile debutează prin inflamația acută a arterelor mici și medii, cu infiltrat neutrofilic bogat care se extinde și la venele și nervii adiacenți. Alterarea endoteliului segmentului vascular afectat este urmată de tromboza și obliterarea lumenului vasului. Prezența, în masa trombului, a unor microabcese alcătuite dintr-o aglomerare centrală de neutrofile, înconjurată de fibroblaste, celule epitelioide și uneori celule gigante multinucleate de tip Langhans, permite diagnosticul diferențial față de tromboza asociată plăcilor de aterom.

În etapa următoare are loc organizarea trombului, cu recanalizare parțială. Procesul de organizare fibroasă include atât leziunile arterei cât și pe cele ale venelor și nervilor din vecinătate, toate aceste structuri fiind în final înglobate într-un bloc fibro-conjunctiv dens.

Vasculitele infecțioase

Inflamațiile microbiene perivasculare (în meningite, celulite, supurații pulmonare etc.) se pot extinde la pereții vaselor producând *vasculite acute*. Acestea pot apărea și în septicemii, scarlatină, febră tifoidă sau în cazul embolilor septici (frecvent în contextul endocarditei infecțioase). În pereții arterei se dezvoltă un proces inflamator acut cu leziuni distructive necrotice și infiltrat celular bogat în neutrofile. În evoluția bolii se pot produce tromboze, rupturi ale peretelui vascular cu hemoragie, dilatații anevrismale (anevrisme “micotice”). Vindecarea se face prin cicatrizare, cu îngroșarea intimei (endarterită).

Vasculitele cronice se întâlnesc în inflamații cronice granulomatoase specifice de tipul infecției luetice sau tuberculoase.

În arterita sifilitică, leziunile au un caracter cronic și interesează artere mici (endarterită obliterantă și periarterită), mai rar arterele mari - mezaortita sifilitică. Endarterita și periarterita luetică se manifestă prin

fibroza intimei și respectiv a adventiceii arterelor mici, însoțită de infiltrat limfocitar și plasmocitar bogat. Uneori, leziunile sunt difuze, interesând un număr mare de vase care au pereții îngroșați, altele sunt segmentare, cu afectare de tip nodular. Efectele endarteritei sunt ischemia și necroza gomoasă. Endarterita obliterantă din sifilisul meningo-vascular are drept consecință atrofia corticală.

Mezaortita sifilitică este o manifestare obișnuită a sifilisului terțiar și o cauză importantă a decesului în această boală. Ea presupune alterarea țesutului elastic și muscular al mediei aortei, prin necroze gomoase și înlocuirea acestora prin țesut fibros. Leziunile mediei sunt însoțite de îngroșări fibroase ale intimei. Între consecințe sunt de notat aneurismele, insuficiența aortică, îngustarea orificiilor arterelor coronare.

Arterita tuberculoasă este rară, primară în cadrul granuliei, cu tuberculi miliari pe suprafața endarterei sau secundară, interesând vasele meningeale sau pe cele din vecinătatea unei caverne tuberculoase. Îngustarea segmentară și chiar obliterarea vaselor din peretele unei caverne pulmonare tuberculoase favorizează formarea aneurismelor între 2 îngustări succesive (aneurisme Rasmussen).

ANEVRISMELE

Aneurismele sunt dilatări localizate permanente ale arterelor, produse prin slăbirea rezistenței peretelui acestora (în special a mediei), cu formarea unei pungi aneurismale. Peretele pungii aneurismale este constituit din structurile remanente modificate ale peretelui arterial.

Clasificarea aneurismelor se face după formă, etiologie și localizare. După forma pungii aneurismale deosebim:

- aneurismul *fuziform* - o dilatare ovoidă în lungul axului vascular;
- aneurismul *sacular (sacciform)* - o pungă aneurismală, în formă de sac, conectată cu lumenul arterei printr-un orificiu sau printr-un gât scurt;
- aneurismul *disecant* - o cale vasculară falsă, paralelă cu lumenul arterei, care disecă media;
- aneurismul *arterio-venos* - o comunicare directă între o arteră și o venă.

Aneurismul aterosclerotic

Aneurismul ATS al aortei abdominale și al arterelor iliace comune este cel mai frecvent aneurism. Se dezvoltă de obicei după vârsta de 50 de ani, mult mai frecvent la bărbați, jumătate dintre bolnavi fiind hipertensivi. Ocazional, aneurismul ATS poate interesa aorta toracică ascendentă, descendentă sau artera poplitee.

Aneurismul se constituie ca o complicație a leziunilor ATS extinse la media arterei, sub acțiunea presiunii sângelui având loc distensia peretelui

arterial cu rezistența diminuată. HTA contribuie în mod cert la dilatarea anevrismală.

Multe aneurisme ATS aortice rămân asimptomatice, fiind descoperite întâmplător. Uneori, existența lor este sugerată de obstrucția brutală a unei artere periferice printr-un embol cu originea într-un tromb parietal din punga anevrismală, cu ischemia membrului inferior. Cea mai dramatică complicație este însă ruptura aneurismului, cu hemoragie retroperitoneală (sau toracică), fatală în peste 1/2 din cazuri chiar în condițiile unei intervenții chirurgicale de urgență. În general, aneurismele peste 5 cm au mare tendință de rupere.

Majoritatea aneurismelor ATS afectează segmentul aortei dintre originea arterelor renale și bifurcația acesteia și, prin definiție, cresc diametrul aortic normal cu cel puțin 50%. Ele sunt de obicei fuziforme și mai rareori saculare și au dimensiuni variabile, în general peste 5 - 6 cm diametru. Punga anevrismală este delimitată de un perete aortic mult modificat, cu plăci de aterom ulcerate, calcificate, cu îngroșarea fibroasă a adventiceii și conține frecvent trombi parietali în diverse stadii de organizare. Acești trombi reprezintă sursa obișnuită a embolilor spre arterele periferice. Uneori ei înșiși pot deveni suficient de voluminoși pentru a obstrua lumenul aortei.

Aneurismul arterelor cerebrale (aneurismul de tip „berry”)

Afectează vasele care formează poligonul lui Willis, localizându-se de obicei la punctele de ramificare ale acestora. Este frecvent la bărbații tineri hipertensivi. Importanța acestui tip aneurism este dată de faptul că ruperea acestuia poate fi sursa unei hemoragii subarahnoidiene fatale. Aneurismul cerebral, unic sau multiplu (20% din cazuri) este cel mai adesea un aneurism sacular, dezvoltat pe fondul unor defecte congenitale (lipsa mediei musculare) ale pereților arterelor componente ale poligonului Willis și ale ramurilor acestuia. Punga anevrismală, cu diametrul în jur de 1 cm, are peretele constituit din endoteliu, limitanta elastică internă și o adventice fragilă.

Aneurismul disecant

Aneurismul disecant realizează, prin despicarea peretelui arterei, o cale falsă de circulație a sângelui, paralelă cu lumenul vascular normal. Acesta afectează cel mai adesea aorta (în peste 50% din cazuri porțiunea ascendentă) și ramurile sale principale. Se întâlnește mai frecvent la bărbați, cu incidență maximă în decada a 6-a - a 7-a de viață, majoritatea bolnavilor fiind hipertensivi.

În patogeneza aneurismului disecant se atribuie un rol determinant necrozei chistice a mediei arteriale, caracterizată prin degenerarea în focare a fibrelor elastice și musculare și înlocuirea acestora printr-un material

mixoid. Cauza degenerării mediei rămâne necunoscută. O rupere spontană a intimei aortei, adesea în primii 10 cm de la nivelul valvei aortice, determină pătrunderea sângelui în media degenerată, urmată de disecția peretelui vascular, care se poate extinde retrograd spre inimă, dar și distal, uneori până la arterele iliace sau femurale. Hematomul disecant se insinuează caracteristic între straturile peretelui aortic, de obicei între cele 2/3 interne și 1/3 externă. Adventicea poate fi ruptă ușor de către acumularea hematică, cu hemoragie internă masivă (intratoracică sau intraabdominală) sau cu tamponadă cardiacă (prin acumulare hematică în sacul pericardic). Rareori, hematomul disecant reintră în lumenul aortic normal, printr-o a doua dilacerare (distală) a intimei, creând un canal arterial fals, cu aspect imagistic de aortă "în pușcă cu 2 țevi". Această posibilitate evită hemoragia extraaortică adesea fatală, iar canalul fals nou creat intramural se poate, cu timpul, endoteliza: anevrism disecant cronic. Foarte rar disecția peretelui aortic este cauzată de o hemoragie cu punct de plecare *vasa vasorum*, caz în care nu se identifică vreo soluție de continuitate la nivelul intimei aortei.

Morbiditatea și mortalitatea asociate disecției aortei depind de topografia dilacerării intimei aortei:

- proximală (tip A Stanford), ce interesează aorta ascendentă – este mai frecventă și mai periculoasă;
- distală (tip B Stanford), localizată la începutul segmentului descendent, imediat sub emergența arterei subclaviculare stângi.

Clinic, boala se manifestă prin dureri extrem de intense, inițial în toracele anterior, iradiind apoi interscapular și caudal, care pot fi confundate cu debutul unui infarct miocardic, durere însoțită de hipotensiune și semne de ischemie periferică.

Netratat, anevrismul disecant duce la decesul bolnavilor în peste 90% din cazuri, în primele zile, prin acumularea hematică masivă în cavitatea pericardică, pleurală sau peritoneală și șoc hemoragic.

Anevrismul sifilitic

Se întâlnește de obicei între 40 și 50 ani și afectează cu predilecție aorta ascendentă, dezvoltându-se pe fondul unei mezaortite sifilitice. Anevrismul este determinat de leziunile ischemice ale mediei care duc la inflamație, fibroză și la pierderea elasticității. Punga anevrismală, saculară sau fuziformă, are dimensiuni variabile și perete fibros, cu trombi lamelari. Îngroșarea intimală fibroasă se prezintă ca arii gri-albicioase care se extind, fuzionează, se contractă și conferă un aspect de „scoarță de copac” suprafeței luminale a aortei.

Manifestările clinice sunt dominate de compresiunea asupra esofagului (disfagie), bronșiilor (dispnee), nervului recurent (disfonie),

vertebrelor și coastelor (decalcificări osoase). Între complicații amintim ruperea anevrismului (mai rar), embolismul, hipertrofia ventriculului stâng (prin insuficiența concomitentă a valvei aortice, de cauză infecțioasă).

Anevrișmul micotic

Anevrișmul micotic se formează în urma scăderii rezistenței peretelui vascular, consecutivă unei infecții microbiene locale. Are în general dimensiuni reduse (câțiva mm diametru), dar tendință marcată de rupere cu hemoragie consecutivă.

Anevrișme micotice se pot dezvolta în pereții aortei și ai vaselor cerebrale, în cursul septicemiilor, cel mai adesea secundar endocarditelor bacteriene. Mai pot fi afectate însă și arterele mezenterice, splenice sau renale. Asemenea anevrișme se întâlnesc uneori și în vecinătatea focarelor lezionale tuberculoase sau a abceselor bacteriene.

Boala / fenomenul Raynaud se referă la ischemia acută bilaterală și simetrică a degetelor mâinilor și picioarelor, uneori și a nasului și urechilor. Clinic se caracterizează prin paloarea extremă până la cianoză, în cazurile severe, a acestor regiuni, asociată adesea cu parestezii și durere. Rareori apar ulceratii sau gangrene ale vârfului degetelor. Simptomele, mai frecvent prezente la femei (spre sfârșitul adolescenței), pot fi declanșate de frig sau emoții puternice și sunt atenuate de căldură.

Este o afecțiune izolată sau parte a unei boli sistemice (de tipul colagenozelor, mai ales sclerodermia și lupusul eritematos sistemic).

Substratul patogenetic este reprezentat de un vasospasm al arterelor și arteriolelor tegumentului, ca urmare a perturbării tonusului vascular, mediat de sistemul nervos simpatic și factori neuro-hormonali.

BOLILE VENELOR

FLEBOTROMBOZELE SI TROMBOFLEBITELE

Acești doi termeni desemnează, de fapt, o singură entitate patologică, care se caracterizează prin formarea trombilor în vene. Flebotromboza presupune formarea unui tromb într-o venă neinflamată. Prezența trombului duce însă inevitabil la modificări inflamatorii în peretele venei, procesul patologic virând rapid spre o tromboflebită și de aici caracterul sinonim al celor doi termeni.

Principalii *factori* care predispun la tromboză venoasă sunt insuficiența cardiacă, stările postoperatorii, nașterea, imobilizarea îndelungată la pat etc (vezi partea generală). În peste 90% din cazurile de tromboflebită sunt interesate venele profunde ale membrilor inferioare.

Tromboflebitele pot fi *acute* și *cronice*.

În funcție de natura agentului cauzal, deosebim trei tipuri de **tromboflebite acute**:

- *Tromboflebitele bacteriene* (piogene) afectează mai frecvent sinusurile durale (în infecții ale urechii medii sau ale sinusurilor paranazale), venele uterine (în septicemia puerperală), venele măduvei osoase (în osteomielită), venele pulmonare (în bronșiectazie). Inflamația venei se însoțește de trombi infectați a căror dezintegrare este sursa embolilor septici și a piemiei. Rareori, în cazurile de pileflebită supurată, procesul inflamator debutează în tributarele mici ale venei porte și, prin tromboză ascendentă progresivă cu supurație, determină abcese hepatice multiple. Tromboflebite se mai pot dezvolta și în cursul unor bacteriemii, ca de exemplu în febra tifoidă; microbii prezenți în sânge se grefează pe intimă, provocând o endoflebită acută, cu tromboză secundară.
- *Tromboflebitele prin substanțe chimice* se pot instala după injecții intravenoase de soluții hipertonică puternic iritante (glucoză, clorură de sodiu, derivați de chinină și mai nou o serie de detergenți). Acestea produc inflamații aseptice ale intimei, urmate de tromboză și sunt folosite pentru sclerozarea pachetelor varicoase.
- *Tromboflebitele traumatice* se pot instala după contuzii, fracturi, eforturi fizice neobișnuite.

Evoluția leziunilor se face spre organizarea trombului și vindecare, cu obliterarea lumenului vascular și îngroșarea fibroasă a intimei. Organizarea poate fi uneori incompletă, boala continuându-și evoluția sub forma tromboflebitei cronice.

Flebitele cronice sunt inflamații cronice ale peretelui venos, cu îngroșarea progresivă a acestuia. Venele sunt de altfel interesate în toate inflamațiile cronice. Flebite cronice ale venelor mici întâlnim în inflamația sifilitică și tuberculoasă (mai ales în leziunile cazeificate). Flebite cronice de origine obscură sunt ocazional observate și în venele mari, de exemplu în vena portă sau în venele suprahepatice, cu tromboză consecutivă.

Ca **forme anatomo-clinice de tromboflebită** întâlnim:

- *Tromboflebitele chirurgicale* (postoperatorii) - apar mai ales după intervenții chirurgicale abdominale și au drept complicație majoră trombembolismul pulmonar.
- *Tromboflebitele obstetricale* (puerperale) se instalează postpartum și sunt produse, de obicei, de o infecție streptococică favorizată de aplicări de forceps, epiziotomii, rupturi premature ale membranelor placentare. Inițial sunt interesate venele iliace, procesul extinzându-se apoi la venele superficiale și profunde ale membrilor inferioare,

cu edem masiv, dur, alb, dureros, de unde și denumirea de "*phlegmatia alba dolens*".

- *Tromboflebitele medicale* complică boli ca febra tifoidă, scarlatina, septicemia.
- *Tromboflebitele migratorii* (recurente, idiopatice) sunt de fapt tromboze venoase multiple ce interesează vene superficiale și profunde și au caracter saltant, fugace. Reprezintă o complicație, nu foarte rară, a cancerului pancreatic, hepatic (uneori fiind prima manifestare clinică a acestora), dar pot fi observate și în asocieri cu cancerul mamar, gastric sau bronhopulmonar.

Complicațiile tromboflebitelor sunt dominate de:

- trombembolismul pulmonar;
- insuficiența venoasă cronică - edem, celulită, tulburări trofice tegumentare ce culminează cu ulcere cronice trenante.

VENELE VARICOASE

Venele varicoase sunt vene anormal dilatate, sinuoase, modificări apărute ca urmare a creșterii îndelungate a presiunii intravasculare. Cele mai afectate sunt venele superficiale ale membrilor inferioare (safena și tributarele sale). Se apreciază că peste 10 - 20% din populația generală prezintă varicozități ale acestor vene, dar numai la o parte dintre cei afectați ele devin simptomatice. O importanță clinică particulară revine varicozităților venelor esofagiene și hemoroidale apărute în contextul hipertensiunii portale (de obicei din cadrul cirozei hepatice).

Între *factorii de risc* implicați în producerea varicelor membrilor inferioare amintim:

- *Vârsta*. Frecvența varicelor crește cu vârsta, ele afectând aproximativ 50% din indivizii cu vârste peste 50 de ani. Această incidență crescândă este legată de modificările degenerative ale țesutului conjunctiv din peretele venos, diminuarea rolului de suport al țesutului adipos și conjunctiv din vecinătatea venelor, pierderea tonusului muscular, inactivitatea fizică (sedentarismul).
- *Sexul*. Boala este net mai frecventă la femei, în legătură cu compresiunea venelor iliace de către uterul crescut în dimensiuni din timpul sarcinii.
- *Ereditatea*. Puternica predispoziție familială pentru apariția varicelor membrilor inferioare se explică probabil prin moștenirea unor particularități de configurație și structură a peretelui venos sau a valvulelor venoase, care le fac mai puțin rezistente la solicitarea presiunii sanguine intravasculare.

- *Ortostatismul*. În ortostatism, presiunea din venele membrelor inferioare este de 5 - 10 ori mai mare față de cea de decubit. Aceasta explică de altfel incidența sporită a varicelor la persoane ale căror profesii le obligă la ortostatism prelungit (dentiști, chelneri, vânzători).
- *Obezitatea* favorizează dezvoltarea varicelor, probabil prin creșterea presiunii abdominale și prin scăderea efectului de suport, pentru pereții venelor, a grăsimii excesive subcutanate.

O serie de alți factori care cresc presiunea venoasă în membrele inferioare, pot fi implicați în producerea varicelor, ca de exemplu tumorile pelvine, insuficiența cardiacă congestivă, obstrucția trombotică a trunchiurilor venoase principale, femurale și pelvine.

Venele varicoase sunt inegal dilatate și alungite, cu mari variații de grosime a peretelui lor care apare în unele zone subțiat, iar în altele îngroșat, prin hipertrofia compensatorie a fibrelor musculare din medie, prin fibroză subintimală și încorporarea trombilor parietali în grosimea peretelui. Tromboza lumenului și deformarea valvulelor sunt frecvente. Adeseori se observă degenerarea țesutului elastic și focare de calcificare în grosimea mediei (*fleboscleroză*). Varicele membrelor inferioare, devenite manifeste clinic, se însoțesc de stază venoasă și uneori de sângerări spontane. Pielea este hiperpigmentată și câteodată eczematoasă. Cu timpul se produc tulburări trofice - dermatita de stază și în final ulcere cronice trenante (*ulcere varicoase*).

Varicele esofagiene complică hipertensiunea portală, apărută mai ales în cadrul cirozei hepatice. Creșterea presiunii sângelui în vena portă determină deschiderea anastomozelor dintre sistemul port și venele treimii inferioare a esofagului, care aparțin sistemului venos cav. Hemoragia consecutivă rupturii varicelor esofagiene este una dintre cauzele cele mai obișnuite ale decesului în ciroza hepatică.

Hemoroizii sunt dilatații varicoase ale venelor rectului și canalului anal (venele plexului hemoroidal), situate deasupra (hemoroizi interni) sau dedesubtul sfincterului anal (hemoroizi externi). Ei se dezvoltă pe fondul unei predispoziții ereditare. Constipația, sarcina, compresiunea venelor prin tumori rectale, hipertensiunea portală, insuficiența cardiacă au rol favorizant. Hemoroizii îmbracă aspectul unor mase proeminente moi, constituite dintr-un pachet de vene dilatate și acoperite de mucoasa ano-rectală. Sângerarea de origine hemoroidală poate crea confuzii cu rectoragia din cancerul rectal. Tromboza hemoroizilor se însoțește de dureri intense.

Varicocele se formează prin dilatarea varicoasă a plexului venos din jurul cordonului spermatic și rămâne de obicei asimptomatic. Poate fi o cauză a atrofiei testiculare și a infertilității masculine.

II. MORFOPATOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

AFEȚIUNI ALE TRAHEEI, BRONHIILOR ȘI BRONHIOLELOR

Bolile pulmonare primare pot fi clasificate în boli care afectează căile aeriene, interstițiul pulmonar și sistemul vascular, dar această sistematizare nu poate fi realizată foarte riguros întrucât afectarea unui compartiment poate determina modificări secundare ale celorlalte.

TRAHEOBRONȘITELE

Bronșitele reprezintă afecțiuni inflamatorii ale bronhiilor mari și mijlocii. Afectarea bronhiilor mari poate fi însoțită și de afectarea traheei, realizând aspectul de traheobronșite, care pot fi acute (mai frecvente) sau cronice.

Traheobronșitele acute pot fi produse de agenți bacterieni și virali (pneumococ, *Haemophilus influenzae*, streptococ, stafilococ, virus gripal), dar și de vapori, pulberi și gaze iritante și se prezintă ca boli de sine stătătoare sau ca manifestări secundare în cursul unor boli infecțioase (gripă, rujeolă).

Morfologic, bronșitele acute pot fi: catarale, ulcerative, pseudomembranoase și putride sau gangrenoase.

Bronșita **catarală** se caracterizează prin congestie, edem, hipersecreție de mucus prin hiperactivitatea glandelor mucoasei bronșice. Procesul inflamator al mucoasei bronșice determină inițial apariția unui exsudat seros care provine din vasele corionului, la care se adaugă ulterior mucusul secretat în exces de glandele bronșice. Acest exsudat sero-mucos favorizează suprainfecția microbiană și, prin afluxul de granulocite, va deveni muco-purulent sau purulent. Evoluția obișnuită este spre vindecare, dar uneori procesul inflamator se cronicizează.

Bronșita **ulcerativă** este o formă mai severă de boală, cu ulcerații superficiale extinse ale mucoasei bronșice. În unele cazuri, ulcerațiile și necroza devin mai profunde și produc mici hemoragii.

Bronșita **pseudomembranoasă** apare în infecția cu bacil difteric, streptococ, pneumococ sau în intoxicații cu gaze toxice. Mucoasa este hiperemiată, edemațiată, cu ulcerații și pseudomembrane fibrino-leucocitare.

Bronșita **putridă** sau **gangrenoasă**, foarte rară, apare în infecții cu fuzospirili, streptococi anaerobi, în contextul unor cavități bronșiectatice sau al unor tumori traheale sau bronșice necrozate și ulcerate, în pneumonia de aspirație. Se caracterizează prin necroze ale peretelui bronșic care este acoperit de membrane cenușiu-murdare, constituite din fibrină, material necrotic și germeni microbieni.

Bronșiolita reprezintă inflamația bronhiilor mici și bronhiolelor. Bronșiolita acută de cauză infecțioasă (virală sau bacteriană) este mai frecventă la copii și bătrâni, prezintă un grad crescut de severitate și se complică adesea cu focare de bronhopneumonie. Leziunea poate să apară și în contextul unor boli cu evoluție cronică: emfizem pulmonar, bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO), astm bronșic etc., în care procesul inflamator este însoțit de prezența dopurilor de mucus, metaplazie cu celule caliciforme și fibroză.

BRONȘITA CRONICĂ

Definită pe baza manifestărilor clinice, bronșita cronică reprezintă o afecțiune caracterizată prin tuse productivă zilnică, cel puțin 3 luni pe an, doi ani consecutiv. Bronșita cronică este o cauză a BPCO, poate duce la HTP și la HVD și poate determina metaplazia și displazia epitelului respirator, constituind punctul de plecare al unor cancere bronhopulmonare.

Două categorii de factori sunt importanți în patogenia bolii:

- iritația cronică prin substanțe inhalate (fumul de țigară, poluarea atmosferică):
 - fumatul reprezintă factorul principal, bronșita cronică fiind de 10 ori mai frecvent întâlnită la fumători, indiferent de vârstă, sex, ocupație;
 - rolul poluării atmosferice (dioxidul de sulf, dioxidul de azot etc.) este subliniat de frecvența crescută a bolii la persoanele care trăiesc în orașele intens poluate;
- infecțiile respiratorii cu *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ) sau virusuri au un rol secundar; acestea nu inițiază boala, dar sunt importante în menținerea ei și în producerea episoadelor de exacerbare; de menționat că fumatul predispoaze la infecții.

Macroscopic, mucoasa bronșică este inițial tumefiată, congestionată, catifelată, uscată. Ulterior apare hipersecreția de mucus care poate obstrua ramificațiile bronhiei respective și favorizează infecțiile microbiene ceea ce duce la transformarea secreției mucoase în secreție muco-purulentă. *Microscopic* se remarcă îngustarea lumenului bronhiolelor prin metaplazie caliciformă, dopuri de mucus, inflamație, fibroză, hipertrofia glandelor mucoase din căile aeriene mari, prezența focarelor de metaplazie scuamoasă și chiar aspecte de displazie.

BRONȘIECTAZIA

Bronșiectazia reprezintă dilatarea anormală și permanentă a bronhiilor, cu caracter difuz sau localizat, cu formarea cavitațiilor

bronșiectatice, unice sau multiple, produse prin distrugerea structurilor elastice și musculare ale peretelui bronșic.

După forma cavității bronșiectatice, se descriu:

- bronșiectazii **cilindrice** - afectează bronhiile mici din lobii inferiori, care sunt dilatate pe toată lungimea lor; țesutul pulmonar este redus cantitativ, fibrozat parțial; pleura este îngroșată, fibrozată, aderentă de perețele toracic;
- bronșiectazii **saculare** - interesează bronhiile mari din lobii superiori; dilatarea este limitată și diverticulară;
- bronșiectazii **moniliforme (varicoase)** - dilatări multiple de-a lungul unei bronhii, cu aspectul unui „șirag de mărgelă” (porțiuni dilatate alternează cu porțiuni indemne).

În producerea bronșiectaziei intervin trei factori: obstrucția bronșică, afecțiunile inflamatorii și condițiile congenitale sau ereditare:

- **obstrucția bronșică** poate fi produsă prin inhalare de corpi străini, prin tumori, dopuri de mucus (în astmul bronșic), limfadenopatii compresive; obstrucția favorizează infecția și determină alterarea rezistenței pereților bronșici;
- **afecțiunile inflamatorii cronice persistente**: bronșiectazia poate fi consecința pneumoniilor supurative cauzate de stafilococi sau de infecții mixte, tuberculozei pulmonare sau unor infecții bronhopulmonare care complică boli ale copilăriei precum rujeola, gripa și tusea convulsivă; în prezent, infecțiile cu adenovirus și virus sincițial respirator sunt considerate cele mai frecvente cauze ale bronșiectaziei la copil;
- **condițiile congenitale sau ereditare** sunt reprezentate de:
 - **bronșiectazia congenitală** - se întâlnește cu predilecție la copii și se produce printr-un defect de dezvoltare și coalescență a țesutului pulmonar și arborelui bronșic; ca urmare, bronhiile devin sediul unor procese inflamatorii și se dilată;
 - **fibroza chistică (mucoviscidoza)** – este o afecțiune cauzată de defecte în secreția glandelor exocrine; la nivelul arborelui traheobronșic, din cauza vâscozității crescute a secrețiilor, este perturbată activitatea cililor fiind astfel favorizate infecțiile care produc inflamație și alterarea rezistenței pereților bronșici; această alterare, împreună cu factorul obstructiv, determină apariția bronșiectaziilor;
 - **sindromul de diskinezie (sau de imobilitate) a cililor** din epiteliul respirator și de la nivelul altor mucoase; în tractul

respirator, defectele ciliare determină infecții repetate ale plămânilor, urmate de bronșiectazii;

- alte condiții congenitale și ereditare: *deficitul de alfa₁-antitripsină*, *deficitul de IgG*, *boli ale neutrofilului* care cresc riscul pentru infecții respiratorii și bronșiectazii, *stările de imunodeficiență* care predispun la infecții pulmonare repetate și la bronșiectazii localizate sau difuze.

Morfopatologic, bronhiile afectate sunt dilatate, uneori de 4 ori mai mult decât normal, vizibile la examenul macroscopic.

La început, cavitatea bronșiectatică este uscată, tapetată de o mucoasă congestionată și catifelată. După o perioadă de timp, din cauza hipersecreției de mucus, această cavitate se umple cu mucus care stagnează și favorizează suprainfecția microbiană. Secreția devine muco-purulentă, apoi net purulentă. Inițial, epitelul bronșic ce mărginește cavitatea este păstrat, dar cu timpul, sub acțiunea puroiului, se produc descumări și necroze ale epitelului, urmate de ulcerării și/sau de apariția focarelor de metaplazie scuamosă. În stadiile avansate, pe lângă atrofia, până la dispariție, a epitelului bronșic, diferitele structuri ale peretelui bronșic (fibrele elastice, musculare, glandele mucoase și cartilajul) sunt afectate în grade variate, mergând până la completa lor dispariție. Peretele bronșic este sediul unei inflamații cronice cu infiltrat limfo-plasmocitar și țesut de granulație inflamator care la un moment dat mărginește cavitatea bronșiectatică. În timp, atât peretele bronșic cât și parenchimul pulmonar din jur sunt afectate printr-un proces de fibroză.

Complicațiile bronșiectaziei:

- supurația cavității bronșiectatice, cu constituirea unui abces pulmonar;
- inflamația parenchimului pulmonar din vecinătate, cu dezvoltarea unor focare de pneumonie sau bronhopneumonie;
- deschiderea procesului supurativ pulmonar într-o ramură a unei vene pulmonare, cu apariția piemiei și posibilitatea producerii unor leziuni supurative metastatice în diferite organe (abcese cerebrale, meningite purulente);
- extinderea procesului inflamator la pleură, cu apariția empiemului pleural/piotoraxului;
- tulburări ale circulației intrapulmonare produse de obstrucția ramurilor arterelor bronșice, cu formarea de anastomoze între ramurile arterelor bronșice și ale arterelor pulmonare → trecerea sângelui din circulația bronșică în cea pulmonară → hipertensiune pulmonară → suprasolicitarea cordului drept → cord pulmonar cronic;

- sinuzitele purulente - inflamația sinusurilor produsă prin înșămânțarea acestora cu microbii din spută;
- osteoartropatia hipertrofică pulmonară, având ca aspect lezional caracteristic, degetele în „baghetă de toboșar” (hipocratismul digital);
- amiloidoza secundară.

ASTMUL BRONȘIC

Astmul bronșic reprezintă o afecțiune inflamatorie cronică a căilor aeriene, caracterizată prin:

- *obstrucție difuză a căilor aeriene*, de obicei reversibilă spontan sau cu tratament;
- *hiperreactivitate bronșică* la o varietate de stimuli;
- *inflamație cronică* cu edem, hipertrofia și hiperplazia celulelor musculare netede, formare de dopuri de mucus și injurii epiteliale.

Astmul bronșic este o boală multifactorială, factorul etiologic principal fiind predispoziția genetică pentru reacții de hipersensibilitate de tip I (terenul atopic). Dintre factorii de mediu, diverși stimuli, cum ar fi infecțiile respiratorii (mai ales virale), factorii iritanți (fum de țigară, smog, vapori toxici, pulberi organice, substanțe chimice, medicamente, polen, păr de animale etc.), stresul, efortul fizic, aerul rece pot declanșa hiperreactivitatea bronșică.

Astmul debutează mai frecvent în copilărie (între 3 și 5 ani) și se poate ameliora sau agrava în adolescență. Boala se manifestă prin paroxisme recurente de wheezing, dispnee, tuse, care apar mai ales în timpul nopții sau în primele ore ale dimineții și sunt cauzate de bronhospasm. Crizele de astm pot să alterneze cu perioade asimptomatice. Astmul sever acut care nu răspunde la terapie se numește *status asthmaticus* (stare de rău asmatic). Majoritatea pacienților prezintă obstrucție cronică persistentă a căilor aeriene și leziuni morfologice chiar și în afara crizelor de astm.

După expunerea la factorul declanșator, mediatorii inflamației eliberați de către macrofagele activate, mastocite, eozinofile și bazofile declanșează bronhoconstricție, creșterea permeabilității vasculare, cu edem și secreție de mucus. Celulele inflamatorii reziduale eliberează factori chemotactici care amplifică răspunsul inflamator și întrețin bronhospasmul.

Macroscopic, plămânii sunt marcat destinși de aer, iar căile respiratorii sunt pline cu secreții mucoase groase și aderente (dopuri de mucus). *Microscopic*, epiteliul bronșic poate fi denudat, fiind reprezentat doar de stratul celulelor bazale care sunt hiperplaziate. De asemenea, pot fi prezente focare de metaplazie scuamoasă și de hiperplazie a celulelor caliciforme, mai ales la nivelul căilor aeriene terminale. Membrana bazală poate fi îngroșată. Submucoasa este edemațiată, cu infiltrat inflamator cu

numeroase eozinofile, iar glandele mucoase sunt hiperplaziate. Secrețiile bronșice conțin epiteliu denudat (spirale Curschmann), numeroase eozinofile și cristale Charcot-Leyden (structuri cristaline microscopice, alcătuite din proteine provenite din eozinofile). Una dintre cele mai caracteristice trăsături morfologice ale *status-ului asthmaticus* este hiperplazia musculaturii netede a bronhiilor.

Complicațiile astmului bronșic sunt reprezentate de: pneumotorax (în situația plămânilor destinși excesiv sau în cazul ruperii bulelor subpleurale de emfizem), suprainfecție cu *Aspergillus* (aceast fung putând fi însuși cauza astmului) și bronșiectazie.

AFECTIUNILE PARENCHIMULUI PULMONAR

EMFIZEMUL PULMONAR

Emfizemul pulmonar reprezintă distensia permanentă, anormală a spațiilor aeriene situate distal de bronhiiolele terminale, acompaniată de distrucția pereților acestor spații, fără fibroză și are ca rezultat retenția unei cantități crescute de aer în plămân.

Morfologic, emfizemul pulmonar se clasifică, în funcție de segmentele unităților respiratorii afectate, în patru tipuri majore: *centrolobular* (*centroacinar*), *panlobular* (*panacinar*), *paraseptal* și *neregulat*. Dintre acestea, doar primele două tipuri determină modificări pulmonare cu semnificație clinică.

Emfizemul **centrolobular** (**centroacinar**) este tipul de emfizem cel mai frecvent întâlnit în BPCO, asociindu-se de obicei cu tabagismul și cu simptomatologia clinică. Presupune dilatarea porțiunii proximale sau centrale a acinilor, respectiv a bronhiiolelor respiratorii, în timp ce porțiunea distală este normală. Este consecința alterării pereților bronșiolari prin procese de bronșiolită. Se localizează în lobii superiori și în segmentele superioare ale lobilor inferiori determinând tulburări în schimburile gazoase. Emfizemul **focal** reprezintă un emfizem produs prin pulberi. Este frecvent la minierii care lucrează în minele de cărbune și ocazional la populația din mediul urban. Aspectul morfologic este asemănător emfizemului centrolobular, dar spațiile aeriene dilatate sunt mai mici și mai regulate, lipsește inflamația bronhiiolelor, pereții acestora fiind impregnați cu praf de cărbune.

Emfizemul **panlobular** (**panacinar**) este forma de boală în care procesul de distensie s-a extins la întregul acin pulmonar, cu distrucția septurilor interalveolare dinspre centrul acinului spre periferia acestuia. Termenul de „pan” se referă la întregul acin, nu la întregul plămân. Emfizemul panlobular tinde să se localizeze mai adesea în zonele inferioare

ale plămânilor. Apare, de obicei, la pacienți cu deficit de alfa₁-antitripsină, dar poate este întâlnit frecvent și la fumători, asociat emfizemului centrolobular.

Emfizemul **paraseptal (acinar distal)** stă probabil la baza multor cazuri de pneumotorax spontan la adulții tineri. Porțiunea proximală a acinului este normală, porțiunea distală fiind predominant afectată. Emfizemul este mai exprimat în apropierea pleurei, a zonelor de fibroză, cicatricilor sau zonelor de atelectazie (colaps) și este mai sever în jumătatea superioară a plămânilor. Este caracteristica prezența unor spații aeriene largite, multiple, cu dimensiuni care variază de la mai puțin de 0,5 cm până la mai mult de 2 cm diametru, cu posibilitatea formării de chisturi (bule).

Emfizemul **neregulat** (lărgirea spațiilor aeriene ce asociază fibroză), numit astfel deoarece fibroza și distrucția parenchimului pulmonar este parcellară, independent de structura acinului. Se asociază frecvent cu cicatrici. În cele mai multe cazuri apare în focare mici și nu are semnificație clinică deosebită.

Macroscopie

Modificările macroscopice sunt puțin sesizabile în fazele inițiale ale emfizemului centrolobular. În formele severe se remarcă afectarea celor două treimi superioare ale plămânilor care au un aspect voluminos, palid.

În formele avansate de emfizem panacinar, plămâniile sunt mărite în volum, destinși, acoperă cordul la deschiderea cutiei toracice, au marginile proeminente, rotunjite și aspect palid, roz-cenușiu. Crepitațiile sunt crescute, iar consistența și elasticitatea sunt scăzute. Deși inițial sunt afectate porțiunile inferioare, cu timpul întregul parenchim pulmonar poate fi interesat. În formele cu evoluție îndelungată, seroasa pleurală este îngroșată și aderentă.

În formele avansate de emfizem, leziunile pulmonare se însoțesc și de modificări ale cutiei toracice: toracele apare mărit în sens antero-posterior, clavicula și sternul proemină, unghiul epigastric crește, coastele se depărtează, cu tendința de orizontalizare, cutia toracică devine rigidă, în „formă de butoi”.

Microscopie

- în varianta centrolobulară se păstrează aspectul normal al alveolelor, în timp ce bronhiiolele respiratorii sunt destinse, cu reacții inflamatorii cronice în peretele lor;
- în varianta panacinară, alveolele și ducturile alveolare sunt destinse, septurile interalveolare apar tensionate, subțiate și pe alocuri rupte, alveolele comunicând între ele; fibrele elastice sunt dispărute, iar capilarele din septuri apar subțiate, efilate.

Alte forme de emfizem:

Emfizemul compensator se produce în jurul unor zone de condensare pulmonară, sub presiunea aerului inspirat. Se caracterizează printr-o supradistensie a alveolelor pulmonare normale restante. Un exemplu clasic îl constituie supradistensia plămânului restant după lobectomii sau pneumonectomii.

Hiperinflația obstructivă. Plămânii se destind din cauza aerului sechestrat intrapulmonar, cel mai adesea ca urmare a obstrucției incomplete a căilor respiratorii de către o tumoră sau un corp străin care acționează ca o supapă ce permite aerului să intre în inspir și împiedică ieșirea acestuia în expir. La sugari poate fi întâlnită hiperinflația lobară congenitală care de cele mai multe ori este cauzată de hipoplazia cartilajului bronșic. Hiperinflația obstructivă poate pune viața în pericol dacă porțiunea afectată comprimă plămânul neafectat.

Emfizemul bulos care se caracterizează prin prezența unor arii largi (peste 1 cm diametru) de distrucție a parenchimului pulmonar. Aceste bule pot apărea în orice formă de emfizem, cel mai adesea subpleural sau în apropierea apexului. Ruperea bulelor de emfizem produce pneumotoraxul spontan.

Emfizemul senil (al bătrânilor) - reprezintă o supradistensie, o alterare a geometriei interne a plămânilor. Acesta nu este o boală, ci o modificare structurală legată de involuție.

Emfizemul interstițial - corespunde pătrunderii aerului în țesutul interstițial din grosimea septurilor și în jurul vaselor. Apare în rupturi ale căilor aeriene intrapulmonare în accese severe de tuse (tuse convulsivă, leziuni tuberculoase, difterie) sau în urma unor traumatisme ale țesutului pulmonar prin rupturi de coaste sau plăgi penetrante. În formele severe, aerul infiltrază plămânul, poate ajunge până în mediastin și de aici în țesutul subcutanat, ducând la apariția emfizemului subcutanat.

ATELECTAZIA (ANECTAZIA) PULMONARĂ

Prin atelectazie se înțelege o expansionare incompletă sau o lipsă de expansionare a plămânului.

Atelectazia poate fi totală sau completă la născuții morți și parțială sau segmentară la nou-născuții vii.

În **atelectazia neonatală**, plămânii au un volum redus, culoare violacee, suprafața netedă, consistența elastică, iar crepitațiile sunt absente.

La nou-născutul care a respirat, porțiunile de plămân cu caracter fetal, de întinderi variabile, alternează cu arii cu alveole aerate. În zonele cu caracter fetal, lumenele alveolare sunt reduse la simple fante. Septurile

interalveolare sunt îngroșate, cu capilare destinse, pline cu hematii și sunt tapetate de un epiteliu cubic.

Cauzele atelectaziei sunt:

- imaturitatea centrilor respiratori;
- alterări în dezvoltarea țesutului pulmonar;
- disfuncții laringiene;
- obstrucții bronșice prin aspirație de lichid amniotic;
- prezența membranelor hialine pe suprafața alveolelor pulmonare.

Colapsul pulmonar (atelectazia dobândită)

Colapsul pulmonar reprezintă pierderea aerației din plămân. Acesta poate fi produs:

- prin *obstrucția* căilor respiratorii (colaps pulmonar obstructiv sau absorbtiv) de către: corpi străini endobronșici, tumori endobronșice, secreție abundentă de mucus sau prin *compresiuni* asupra peretelui bronșic exercitate de adenopatii, tumori de vecinătate etc;
- prin *compresiuni* asupra țesutului pulmonar (colaps pulmonar compresiv), produse de: procese patologice ale cutiei toracice, tumori intratoracice, anevrisme ale aortei, adenopatii mediastinale, hidrotorax, hemotorax, pneumotorax.

Atelectazia poate interesa un lob, un segment pulmonar sau mai mulți lobi, în funcție de bronhia obstruată.

Macroscopic, zona colabată este micșorată în volum, are culoare roșu-închis, consistență crescută, iar crepitațiile sunt diminuate sau chiar dispărute.

Microscopic, lumenele alveolare sunt diminuate până la dispariție, septurile sunt îngroșate, cu capilare destinse, pline cu sânge, iar epiteliul alveolar proemină în lumen.

În atelectaziile cronice se produce un proces de fibroză difuză septală, peribronșică, perivasculară și interlobulară. Procesul de reexpansionare este împiedicat de această scleroză care favorizează constituirea bronșiectaziilor în teritoriul afectat.

PNEUMONIILE

Pneumoniile sunt afecțiuni inflamatorii ale parenchimului pulmonar. Se apreciază că 50-60% dintre pneumonii sunt produse de bacterii, iar pneumonia pneumococică reprezintă 60-80% din totalul pneumoniilor bacteriene. La indivizii debilitați și la vârstnici se semnalează mai frecvent

infecția cu streptococ, stafilococ, bacili gram-negativi sau fungi. Frecvent, infecția microbială este secundară unor infecții virale inițiale.

În funcție de agentul cauzal, pneumoniile se împart în: pneumonii bacteriene și pneumonii virale sau pneumonite.

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ (pneumonia francă lobară)

Această afecțiune reprezintă forma clasică de pneumonie bacteriană. Aproximativ 90-95% dintre pneumoniile lobare sunt cauzate de pneumococ (*Streptococcus pneumoniae*) tipurile 1, 2 și 3. Boala poate apărea la orice vârstă, dar este mai frecventă în jurul vârstei de 30 - 40 de ani și rar întâlnită în copilărie și la vârstnici. Pneumonia lobară clasică reprezintă astăzi o raritate datorită eficacității tratamentului cu antibiotice.

Infecția pulmonară se produce pe cale aeriană și este favorizată de fumat, alcoolism, bronșite cronice, malnutriție severă, boli consumptive și stări imunodeficitare.

Boala debutează brusc, cu junghi toracic, febră, frison, tuse cu expectorație roșie-maronie, leucocitoză și VSH crescut.

Macroscopic este caracteristică afectarea uniformă a mai multor segmente pulmonare, a unui lob în întregime sau a mai multor lobi pulmonari.

Pneumonia pneumococică clasică, netratată, urmează o evoluție stadială în care se pot recunoaște patru stadii: congestie acută (prehepatizație), hepatizație roșie, hepatizație cenușie și rezoluție.

Stadiul de **congestie acută (prehepatizație)** reprezintă faza inițială a bolii și durează 1 - 2 zile. *Macroscopic*, lobul afectat este mărit în volum și greutate, roșietic, cu consistență crescută și crepitații reduse/absente. Suprafața de secțiune este umedă, iar pe ea se scurge un lichid abundent, roșietic, spumos. *Microscopic*, capilarele alveolare sunt dilatate, pline cu hematii, cu frecvente marginații leucocitare. Alveolele sunt ocupate de un exsudat seros eozinofil cu rare leucocite, celule descumate, hematii și numeroși pneumococi.

Stadiul de **hepatizație roșie** corespunde fazei incipiente de condensare și durează 2 - 3 zile. Suprafața de secțiune este uscată, zona afectată are consistență fermă (amintind consistența parenchimului hepatic), aspect granular (datorită dopurilor de fibrină din alveole) și culoare roșie-cărămizie. Pleura adiacentă lobului afectat este acoperită cu depozite de fibrină. *Microscopic*, hiperemia capilarelor persistă, exsudatul intraalveolar devine fibrinos și ocupă în întregime lumenul alveolar, iar în ochiurile rețelei de fibrină se găsesc hematii, rare leucocite și celule alveolare descumate (**alveolita fibrino-hemoragică**).

Stadiul de **hepatizație cenușie** corespunde fazei tardive de condensare și se desfășoară între zilele 4 și 7 de boală. *Macroscopic*, lobul afectat este mărit în volum și greutate, are aspect cenușiu, consistență crescută, iar suprafața de secțiune apare uscată, granulară. Mucoasa bronhiilor este hiperemiată, iar pleura din vecinătate este sediul unei inflamații fibrinoase. Substratul *microscopic* al leziunii îl reprezintă **alveolita fibrino-leucocitară**, caracterizată printr-o rețea densă de fibrină în alveole, cu numeroase leucocite, rare macrofage și hematii. Congestia capilarelor a diminuat. În această etapă tusea este mai puțin marcată, dar durerea toracică și febra înaltă persistă.

Stadiul de **rezoluție** survine în zilele 8 - 9 de boală. În acest stadiu, în serul bolnavilor, titrul anticorpilor anti-pneumococi devine maxim. *Macroscopic*, parenchimul pulmonar are aspect cenușiu cu pete roșietice și consistență scăzută, mai evidentă în porțiunea centrală a focarului pneumonic. Suprafața de secțiune este netedă și umedă, iar la comprimarea parenchimului pulmonar se scurge un lichid spumos, gălbui-cremos. *Microscopic*, exsudatul alveolar prezintă numeroase macrofage implicate în lichefierea enzimatică a filamentelor de fibrină. În capilarele alveolare se reactivează circulația sângelui. Febra scade în „criză”. Rezoluția completă și reareaarea zonei afectate se produc în următoarele 2 - 3 săptămâni. Deoarece distrugerile tisulare sunt minime, vindecarea se face prin *restitutio ad integrum*. Exsudatul pleural se poate organiza, cu formarea de aderențe fibroase între foițele pleurale îngroșate.

Complicațiile pneumoniei pneumococice pot fi locale, de vecinătate și la distanță:

- **complicațiile locale** sunt determinate de evoluția atipică a procesului inflamator. Acestea sunt reprezentate de: lipsa de resorbție a exsudatului fibrinos alveolar, cu organizarea conjunctivă a acestuia, proces denumit *carنیفicație pulmonară*; evoluția către supurație a focarului pneumonic, cu formarea unui/mai multor abcese pulmonare; pleurezia sero-fibrinoasă și fibrino-purulentă (pleurezii para- și metapneumonice); empiemul pleural;
- **complicațiile de vecinătate** sunt reprezentate de: pericardita sero-fibrinoasă și fibrino-purulentă; miocarditele toxice; endocarditele bacteriene; insuficiența cardiacă acută;
- **complicațiile la distanță**. Generalizarea infecției poate produce meningite supurative, otite, mastoidite, artrite purulente, abcese hepatice.

Terapia cu antibiotice a redus aceste complicații, îmbunătățind prognosticul și reducând mortalitatea la rate de sub 1%.

BRONHOPNEUMONIA (pneumonia lobulară)

Bronhopneumonia reprezintă o inflamație bacteriană a parenchimului pulmonar cu dezvoltare primară la nivelul bronhiolilor și extindere la nivelul alveolelor din jur, formând multiple focare de condensare cu topografie lobulară. Este mai frecventă la copii și bătrâni. Poate complica bronșitele cronice, fibrozele pulmonare, bronșiectazia, boli cardiace (insuficiența mitrală, insuficiența cardiacă). Apare ca un episod terminal la bolnavi debilitați, în uremie, cancer sau ca o complicație postoperatorie la pacienți cu narcoze, mai ales la bătrâni. Este produsă de: streptococi, stafilococi, *Streptococcus pneumoniae* tip 4, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* sau asocieri microbiene diverse.

Macroscopic, leziunile din bronhopneumonie apar mai frecvent în lobi inferiori, sub forma unor focare de condensare slab delimitate, proeminente, cu dimensiuni de aproximativ 1cm până la 3 - 4 cm diametru, culoare roșie-închisă, gălbuie sau cenușie, consistență crescută. Aceste focare sunt centrate de câte o bronhiolă din care se scurge exsudat purulent. Între focarele de condensare, țesutul pulmonar neafectat apare aerat. Pleura viscerală este acoperită de un exsudat fibrinos.

Din punct de vedere *macroscopic*, se descriu două forme de bronhopneumonie: bronhopneumonia *cu focare diseminate* și bronhopneumonia *cu focare confluențe (pseudolobară)*, care simulează o pneumonie lobară.

Microscopic, leziunile din bronhopneumonie prezintă un polimorfism marcat. Focarul de bronhopneumonie este centrat de o bronhiolă plină cu exsudat purulent (*bronșiolita purulentă*), iar alveolele din imediata vecinătate conțin exsudat fibrino-purulent, cu topirea parțială a septurilor interalveolare (*alveolita purulentă*). Caracterul exsudatului alveolar se modifică apoi treptat către periferia focarului bronhopneumonic, astfel încât vor putea fi observate: *alveolita fibrino-leucocitară*; *alveolita fibrino-hemoragică*, în care exsudatul este alcătuit dintr-o rețea bogată de fibrină ce include numeroase hematii; *alveolita fibrinoasă*, cu prezența unei rețele dense de fibrină în alveole, presărată cu rare leucocite, hematii și macrofage; *alveolita sero-fibrinoasă*, al cărei exsudat este format dintr-o componentă lichidiană (sub forma unui material eozinofil omogen) cu bule de aer și dintr-o discretă rețea de fibrină populată cu câteva macrofage, leucocite și hematii; *alveolita sero-catarală*, caracterizată printr-un infiltrat celular alcătuit din macrofage (alveolite descumate), rare granulocite și un discret exsudat plasmatic.

Complicațiile bronhopneumoniei sunt similare complicațiilor pneumoniei pneumococice. În plus, în procesul de vindecare a leziunilor apar focare de fibroză care pot conduce la apariția bronșiectaziilor.

PNEUMONIA DE ASPIRAȚIE

Pneumonia de aspirație se produce prin inhalarea de alimente sau material necrotic infectat din cavitatea bucală sau din faringe, în stări comatoase, narcoză, epilepsie, hernie hiatală, stenoză pilorică, obstrucții esofagiene.

Clinic, se poate manifesta prin spută cu sânge (traheobronșite acute cu edem, hiperemia căilor respiratorii, necroză a mucoasei bronșice și hemoragii peribronșice). Aspirația de conținut gastric steril produce iritația țesutului pulmonar cu edem pulmonar, manifestat prin cianoză, dispnee, stare de șoc. Aspiratele nesterile produc bronhopneumonie în focare confluențe. Prezența, în materialul aspirat, a microorganismelor de putrefacție poate conduce la gangrenă pulmonară. Produsul de aspirație, în funcție de conținut, poate să stimuleze reacții inflamatorii cu celule gigante de corp străin. Complicațiile sunt reprezentate de abces pulmonar, bronșiectazie sau necroză extensivă a parenchimului pulmonar.

ALTE TIPURI DE PNEUMONII BACTERIENE

Pneumonia stafilococică survine mai ales la copii, complicând gripa, tusea convulsivă, rujeola, dar și la persoane adulte denutrite sau cu stafilococi cutanate. Are o evoluție severă, uneori fulminantă, ducând la exitus în câteva zile.

În cazurile acute, plămânii au un aspect purpuriu determinat de edemul pulmonar hemoragic. Bronhiile sunt pline cu exsudat sero-sanguinolent, iar pe suprafața mucoasei inflamate sunt prezente depozite cenușii de fibrină. Pleura este acoperită cu depozite fibrinoase sau fibrino-purulente.

Microscopic se identifică leziuni de bronșită și bronșiolită acută ulcerativă, iar spațiile alveolare sunt pline cu lichid de edem, hematii și rare granulocite. În cazul pacienților care supraviețuiesc fazei acute, se dezvoltă multiple focare de supurație, izolate sau confluențe, care se pot deschide în cavitatea pleurală, producând empiem, piotorax sau piopneumotorax.

Pneumonia cu *Klebsiella pneumoniae* apare rar, cu predilecție la persoane debilitate (alcoolici, persoane cu DZ sau cu afecțiuni cronice cardiace, renale, pulmonare, neoplazii) și/sau în mediu spitalicesc.

Clinic, boala evoluează asemănător pneumoniei pneumococice, dar expectorația este foarte vâscoasă, aderentă, de culoare brun-închis sau roșie, ca „jелеul de coacăze”. Leziunile pulmonare prezintă o mare tendință la supurație.

Pneumonia streptococică poate fi primară, dar mai frecvent este secundară unor infecții virale ca rujeola și gripa. Are o evoluție severă și poate duce la deces în 36 - 72 ore. Plămânii sunt măriți în greutate, de culoare

albastră-purpurie, cu pleurezie fibrinoasă supraadăugată. Mucoasa căilor respiratorii este edemațiată, hiperemiată, cu ulceratii. În cazul în care pacienții supraviețuiesc, la nivelul plămânului apar focare de hepatizație galbenă cu formare de abcese care se pot complica cu empiem și fistule bronhopleurale. *Microscopic*, căile respiratorii sunt denudate de epiteliu, iar peretele lor este infiltrat cu granulocite și mononucleare.

Pneumonia cu *Pseudomonas aeruginosa* sau *specii de Proteus* se dezvoltă în cursul tratamentului cu imunosupresoare, citostatice, antibiotice cu spectru larg și în boala SIDA (sindromul imunodeficienței dobândite). Pneumoniile oportuniste sunt produse de: *Escherichia coli*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*.

PNEUMONIILE INTERSTIȚIALE (PNEUMONITELE)

Sunt determinate de virusuri (virusul gripal tip A și B, virusul sincițial respirator, adenovirusuri, rinovirusuri, virusul rubeolic și varicelic, herpesvirusuri, mixovirusuri, coronavirusuri etc.), mycoplasme, fungi (*Pneumocystis jirovecii*) și se însoțesc de reacții inflamatorii predominante la nivelul interstițiului pulmonar, de unde și denumirea de pneumonii interstițiale sau pneumonite. Pneumoniile interstițiale se complică frecvent și rapid cu suprainfecție bacteriană, cu posibilă evoluție spre bronhopneumonie sau abces.

Macroscopic, plămânii sunt măriți în volum și greutate, congestionați, cu crepitații reduse, dar prezente, proba docimaziei fiind pozitivă (fragmentele recoltate la necropsie plutesc în vasul cu apă). Pe secțiune se scurge lichid de edem și se observă uneori mici arii de hemoragie. Mucoasa traheobronșică este, de regulă, modificată, de culoare roșie, tumefiată, uneori cu ulceratii pe suprafață.

Modificările microscopice sunt reprezentate de:

- bronșiolita necrozantă, caracterizată prin prezența unui material necrotic în lumenul bronșolar, dispariția prin necroză a epiteliului, numeroase mononucleare în lumenul și în peretele bronșolar;
- afectarea interstițiului cu leziuni predominante, caracteristice ale septurilor interalveolare care apar mult îngroșate, edemațiate, cu vase dilatate și infiltrate cu numeroase limfocite, plasmocite și histiocite; aveolele pulmonare sunt libere sau conțin lichid de edem, hematii, fibrină, celule alveolare descumate; în unele cazuri se identifică la nivelul alveolelor membrane hialine (de exemplu, în pneumonia gripală);
- modificări reactive exprimate prin proliferarea epiteliului bronșolar și alveolar, cu apariția celulelor gigante multinucleate în alveole

(rujeolă, varicelă) sau la nivelul interstițiului (virus sincițial respirator); în cazul pneumoniei cu virus citomegalic sunt prezente la nivelul epiteliului alveolar și bronșic celulele cu incluzii intranucleare caracteristice (cu aspect în „ochi de bufniță”).

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (cunoscut în trecut ca *Pneumocystis carinii*) este o pneumonie interstițială produsă de un fung și se întâlnește mai frecvent la prematuri, sugari malnutriți, la copii mai mari și adulți cu limfoame, leucemii limfoblastice, imunodeficiențe (reprezentând una din cele mai frecvente cauze de deces în SIDA) sau după tratament cu imunosupresoare.

Macroscopic, plămâni sunt măriți în volum, au consistență crescută, aspect cenușiu-rozat, suprafața de secțiune uscată, cu zone de aspect cărnos.

Microscopic, septurile interalveolare sunt îngroșate și bogat infiltrate cu celule inflamatorii mononucleare. În lumenele alveolare și bronșiolare se identifică un exsudat eozinofil spumos caracteristic, în „fagure de miere”. Colorația cu Ag-metenamină (impregnare argentică) evidențiază acest fung. Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* apare uneori asociată cu infecția cu virus citomegalic.

ABCESUL PULMONAR

Abcesul pulmonar reprezintă o supurație pulmonară circumscrișă, produsă de streptococi aerobi sau anaerobi, stafilococ auriu, germeni gram negativi, asocieri ale acestora, cel mai frecvent incriminate fiind însă microorganisme anaerobe prezente în mod normal în cavitatea bucală (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* etc.). Însămânțarea parenchimului pulmonar are loc în următoarele circumstanțe:

- aspirarea de material străin (conținut gastric, corpi străini etc.) în: alcoolismul acut, comă, anestezie, sinuzite, infecții gingivo-dentare, stări de debilitate cu deprimarea reflexului de tuse; aspirarea de conținut gastric acid are rol iritant, cu antrenarea concomitentă a microorganismelor din cavitatea bucală; aspirarea de corpi străini este urmată de suprainfecție;
- infecții pulmonare anterioare: pneumonii, bronhopneumonii, bronșiectazii, tuberculoză;
- embolie septică: emboli infectați proveniți dintr-o tromboflebită sau dintr-o endocardită infecțioasă a inimii drepte;
- neoplasme: infecția secundară a parenchimului pulmonar tributar ramurii bronșice obstructate de tumoră;
- diverse: suprainfectarea unui infarct pulmonar, extinderea unei supurații de vecinătate, însămânțarea plămânului, secundară unui traumatism.

Abcesele variază ca dimensiune, de la câțiva mm la 5 - 6 cm diametru, sunt unice sau multiple, prezentându-se sub forma unor cavități pline cu puroi. *Microscopic*, se remarcă distrucția supurativă a parenchimului pulmonar. Abcesele cronice sunt delimitate de un perete fibros. Abcesele mici se pot vindeca, după lichidarea infecției, cu formarea unor cicatrici fibroase (resorbția puroiului este urmată de înlocuirea țesutului distrus prin țesut de granulație). Abcesele mari se pot deschide în pleură, cu apariția unui piotorax sau erodează o bronhie, cu expectorarea puroiului. Diseminarea hematogenă a infecției poate determina apariția abceselor metastatice, cel mai frecvent cerebrale.

BOALA MEMBRANELOR HIALINE

Se întâlnește la nou-născuți prematuri. Leziunile pulmonare se manifestă în primele ore de la naștere, prin dispnee severă și cianoză. Factorul cauzal este deficiența formării de surfactant alveolar, ca o consecință a inhibiției enzimelor implicate în elaborarea acestuia. Deficiența de surfactant determină creșterea tensiunii superficiale la nivelul alveolelor și apariția atelectaziei, iar anoxia consecutivă și creșterea permeabilității capilare au ca rezultat formarea membranelor hialine.

Macroscopic, plămânii apar colabați, de consistență fermă. *Microscopic*, alveolele sunt colabate, iar bronhiiolele terminale și respiratorii sunt destinse, tapetate de „membrane hialine” eozinofile. După o supraviețuire de câteva zile, rezoluția membranelor hialine poate fi completă.

TUBERCULOZA, vezi volumul I, *Morfopatologie generală* (https://www.umft.ro/wp-content/uploads/2021/10/Morfopatologie_generala_revizuita_ebook.pdf)

SARCOIDOZA

Sarcoidoza este o boală granulomatoasă multisistemică, de cauză necunoscută. Apare de obicei la adulții cu vârsta sub 40 de ani, dar poate afecta orice grup de vârstă. În general, prevalența bolii este mai mare la femei.

Cele mai frecvente modificări sunt limfadenopatia hilară bilaterală, limfadenopatia periferică și afectarea parenchimului pulmonar (modificări care apar în 90% din cazuri). Următoarele ca frecvență sunt leziunile oculare și ale pielii. Practic, sarcoidoza poate afecta orice organ și este descoperită uneori incidental, în cursul unui examen radiologic de rutină.

În cazul afectării pulmonare, adesea nu există nicio modificare macroscopică. În cazurile avansate, prin coalescența granuloamelor se pot dezvolta noduli mici (de 1 până la 2 cm), vizibili sub forma unor arii solide.

Leziunile sunt distribuite mai ales de-a lungul limfaticelor din jurul bronhiilor și vaselor de sânge.

Ganglionii limfatici sunt interesați în aproape toate cazurile, în special ganglionii hilari și mediastinali care sunt ușor măriți în volum și uneori calcificați.

Microscopic, țesuturile afectate conțin granuloame bine formate, compuse din agregate de celule epitelioide strâns grupate, adesea cu celule gigante multinucleate. În celulele gigante pot fi identificați *corpi Schaumann* care reprezintă concrețiuni laminate compuse din calciu și proteine sau *corpi asteroizi* (incluziuni de formă stelată). Necroza centrală este neobișnuită. Odată cu cronicizarea, granuloamele pot fi înconjurate de benzi fibroase sau pot fi înlocuite de cicatrici fibro-hialine. Trăsăturile microscopice menționate nu sunt patognomonice pentru sarcoidoză, acestea fiind întâlnite și în alte boli granulomatoase (de exemplu, tuberculoza).

Diagnosticul sarcoidozei este unul de excludere deoarece diverse infecții bacteriene (mycobacterii) și fungice pot produce, de asemenea, granuloame necazeoase.

PNEUMOCONIOZELE

Pneumoconiozele sunt boli profesionale produse prin inhalarea unor pulberi anorganice (cărbune, siliciu, azbest, fier, beriliu). Unele pulberi sunt inofensive, altele produc distrucții pulmonare severe. Efectul pulberilor depinde de natura lor, de compoziția chimică, concentrația acestora, durata expunerii organismului la atmosfera poluată și de existența altor leziuni pulmonare.

Tipuri de pneumoconioze

Silicoza

Silicoza este una dintre cele mai răspândite și mai grave pneumoconioze. Este produsă de inhalarea dioxidului de siliciu liber, cristalin. Afectiunea este frecvent întâlnită la mineri, la muncitorii din carierele de piatră și tuneluri, din industria construcțiilor de mașini, de cărămizi refractare, porțelan, sticlărie etc.

Boala se instalează după aproximativ 10 ani de activitate în atmosferă cu astfel de pulberi. Particulele fine de dioxid de siliciu (cu diametru de 0,2 - 2 μm) sunt reținute de macrofage care se acumulează apoi în pereții alveolelor peribronșiolare, perivasculare și subpleurale. Ele se acumulează și în limfonodulii hilari.

Leziunile pulmonare din silicoză se localizează preferențial în porțiunile superioare ale plămânilor și îmbracă două forme: silicoza nodulară simplă și fibroza pulmonară masivă.

Silicoza nodulară simplă se caracterizează prin prezența, în parenchimul pulmonar, a numeroși noduli rotunjiți, gri-albicioși, cu diametrul mai mic de 1 cm. Aceștia conțin, în porțiunea centrală, material necrotic care se poate îndepărta prin spălare. Limfonodulii hilari sunt măriți în volum, gri-albicioși. Nodulii silicotici situați în pereții bronhiolilor și ai vaselor sanguine au, prin procesul de fibroză, efecte compresive asupra acestor structuri.

Microscopic, nodulul silicotic are o structură caracteristică: în porțiunea centrală se găsește un material omogen, eozinofil, care corespunde unei necroze de coagulare, delimitat de lamele concentrice de material hialin și colagen acelular, cu granule de siliciu birefringente în lumina polarizată. Zona marginală a nodulului este bogată în țesut de granulație ce include grupuri de macrofage încărcate cu granule brune de siliciu, limfo-plasmocite, fibroblaste.

Fibroza pulmonară masivă este rezultatul asocierii dioxidului de siliciu cu alte pulberi anorganice și/sau cu infecția tuberculoasă. Prin confluarea nodulilor și asocierea fibrozei se pot realiza blocuri fibroase masive, ferme, care ocupă porțiuni întinse dintr-un lob, cele mai multe cu diametrul cuprins între 5 și 10 cm, localizate de obicei bilateral, în zonele superioare ale plămânilor. În cazul asocierii cu infecția tuberculoasă, pot apărea caverne. Țesutul pulmonar prezintă procese de scleroză difuză, mergând până la scleroza masivă, cu dispariția structurilor alveolare, bronhiolilor și cu obstrucții ale vaselor.

Efecte și complicații: reducerea suprafeței de hematoză duce la hipoxie și insuficiență respiratorie. Obliterarea fibroasă a vaselor produce HTP și hipertrofia ventriculului drept (HVD).

Pneumoconioza muncitorilor din minele de cărbune (antracoza)

Este o pneumoconioză produsă prin inhalarea pulberilor de cărbune. Când pulberile de cărbune se asociază cu pulberi de siliciu, se produce „antraco-silicoza”. Se întâlnește la muncitorii din minele de cărbune, din industria asfaltului, la fochiști, dar și la locuitorii orașelor poluate și la fumători.

Morfologic, acest tip de pneumoconioză tinde să afecteze lobi superiori pulmonari și prezintă mai multe forme: antracoza asimptomatică, pneumoconioza simplă a minerilor, pneumoconioza complicată (fibroza pulmonară masivă).

Antracoza asimptomatică se produce prin acumularea prafului de cărbune, fără modificări structurale.

Pneumoconioza simplă a minerilor apare după câțiva ani de muncă în atmosfera respectivă. Morfologic se caracterizează prin acumulare de macrofage încărcate cu pigment antracotic și prezența focarelor de colagenizare, cu disfuncție pulmonară minimă sau absentă. Cu timpul, se produce o dilatare a alveolelor din vecinătate, cu apariția unui emfizem focal prin pulberi.

Forma complicată cu fibroze extinse (fibroza pulmonară masivă) apare după zeci de ani de activitate în atmosfera poluată. Se caracterizează prin afectarea predominantă a lobilor pulmonari superiori, cu prezența unor zone extinse de fibroză (mai mari de 1 cm, uneori până la 10 cm), de obicei multiple, bine delimitate, de consistență crescută, în care se remarcă prezența unor cavități cu material necrotic negricios. Această necroză este consecința unei ischemii determinată de obstrucția vaselor prin fibroza septurilor interalveolare sau a asocierii cu infecția tuberculoasă.

În evoluție, leziunile pot determina insuficiență respiratorie, HTP și HVD.

Azbestoza

Este produsă prin inhalarea pulberilor de azbest care reprezintă un amestec de silicați de magneziu, fier, calciu și sodiu. Particulele de azbest au formă și structură fibrilară și dimensiuni cuprinse între 20 și 100 μm.

Manifestările pulmonare apar după 10 - 15 ani de expunere. Fibrele de azbest inhalate sunt reținute la nivelul bronhiolilor respiratorii din lobii inferiori și numai un număr redus pot ajunge la nivelul ducturilor și spațiilor alveolare. Fibrele de azbest sunt învelite, cu timpul, de un strat subțire de mucopolizaharide, proteine și fier, luând un aspect caracteristic de „corpi azbestoși”, de culoare gălbuie-brună, care se colorează în albastru-verzui la colorația Perls.

Azbestoza afectează zonele subpleurale ale lobilor inferiori, cu posibilă extindere la porțiunile mijlocii și superioare ale plămânilor și se caracterizează printr-o fibroză pulmonară difuză care începe în jurul bronhiolilor și se extinde la nivelul alveolelor și vaselor. În alveole se pot găsi celule gigante multinucleate de corp străin. Corpii azbestoși pot fi identificați în spațiile alveolare sau în țesutul fibros. Alături de fibroza extinsă, apar dilatații bronșice și microcavități produse prin distensie și distrucție alveolară, realizând aspectul de plămân „în fagure”.

Pleura este îngroșată, fibrozată (plăci pleurale) cu aderențe extinse.

Evoluția se face, progresiv, spre insuficiență respiratorie, cu HTP și HVD.

Azbestoza este o pneumoconioză cu risc crescut de apariție a cancerului bronhopulmonar și a mezoteliomului pleural.

Berilioza

Berilioza este o pneumoconioză produsă prin inhalarea pulberilor de beriliu. Boala afectează persoane care lucrează în industria aerospațială, industria ceramicii și la reactoarele atomice. Cantitatea redusă sau absența beriliului din leziuni precum și caracterele clinice și morfologice ale bolii sugerează că leziunile sunt produse prin reacții de hipersensibilitate. Berilioza se prezintă sub două forme: acută și cronică.

În forma **acută**, plămânii sunt măriți în volum, edemațiați și roșietici. *Microscopic* se caracterizează printr-o alveolită fibrino-hemoragică.

În forma **cronică**, plămânii prezintă leziuni nodulare și fibroză difuză. *Microscopic*, leziunile pulmonare au caracterul unei inflamații granulomatoase similară sarcoidozei. Leziunile granulomatoase sunt asociate cu leziuni de pneumonită, scleroză interstițială și emfizem.

Alte tipuri de pneumoconioze: **talcoza**, **sideroza**.

TUMORILE BRONHO-PULMONARE

Plămânii reprezintă sediul a numeroase tumori primare și metastatice. La acest nivel se pot dezvolta o varietate de tumori benigne și maligne, carcinoamele bronhopulmonare reprezentând aproximativ 95% dintre tumorile primare pulmonare.

TUMORI BENIGNE

Tumorile benigne care pot fi întâlnite la nivelul plămânilor sunt: papiloame, adenoame, fibroame, lipoame, condroame, osteoame, leiomiomi, hemangioame și hamartoame.

Papilomul se dezvoltă în bronhiile mari ca o tumoră polipoidă, de obicei multiplă. *Microscopic* se prezintă ca excrescențe papilare ale mucoasei bronșice, cu axe conjunctivo-vasculare subțiri, tapetate de un epiteliu cilindric pseudostratificat sau metaplaziat scuamos.

Adenoamele bronșice se localizează în bronhiile primare, ca formațiuni nodulare proeminente, adesea ulcerate și hemoragice. Uneori, pot infiltra peretele bronșic și limitat țesutul pulmonar. *Clinic*, evoluează cu simptome de obstrucție a căilor respiratorii.

Hamartomul pulmonar este cea mai frecventă tumoră benignă pulmonară, adesea situată periferic și doar în aproximativ 10% din cazuri dezvoltată endobronșic. Leziunea se prezintă ca o masă nodulară, adesea asimptomatică, constituită din țesut cartilaginos și fante tapetate de epiteliu

de tip respirator. Uneori, tumora conține țesut fibros, adipos, fibre musculare netede. Hamartomele endobronșice se prezintă frecvent ca mase polipoide constituite predominant din țesut adipos.

TUMORI MALIGNE

CARCINOMUL BRONHOPULMONAR

Cancerul bronhopulmonar reprezintă, la bărbați, tumora malignă cea mai frecventă, în timp ce la femei, acesta se situează pe locul al doilea, după cancerul mamar. Neoplasmul pulmonar constituie principala cauză de deces prin cancer la ambele sexe. În fiecare an, prin cancer pulmonar decedează mai mulți oameni decât prin cancer de colon, sân și prostată la un loc. Apare cel mai adesea la persoane cu vârsta peste 55 de ani, doar 2% din cazuri fiind diagnosticate înainte de vârsta de 40 de ani.

Cancerul pulmonar este strâns legat de tabagism, obicei care influențează foarte mult incidența și mortalitatea prin cancer precum și prevalența diferitelor tipuri histologice de cancer pulmonar. Majoritatea tumorilor maligne pulmonare primare sunt carcinoame.

Factorii de risc implicați în apariția cancerului bronhopulmonar:

- **fumatul** are un rol important în apariția cancerului bronhopulmonar, prin conținutul crescut în benzen al fumului, care determină modificări ale epiteliului bronșic (hiperplazii, metaplazii, regenerări); o serie de argumente statistice, clinice și experimentale susțin implicarea fumatului în apariția cancerului bronhopulmonar; riscul de apariție a tumorii crește de 10 ori la persoanele fumătoare față de nefumători;
- **factorii poluanți atmosferici**, prin conținutul în hidrocarburi, în special în benzen; în prezent se acordă o atenție sporită expunerii la radon (gaz radioactiv format în sol), așa numita poluare „de interior”;
- rolul **factorilor radioactivi**, sub formă de gaze sau pulberi radioactive, este susținut de frecvența mare a tumorii la supraviețuitorii bombardamentelor de la Hiroshima și Nagasaki, exploziei centralei nucleare de la Cernobîl și la lucrătorii din minele de uraniu;
- **expunerea**, în general profesională, la **pulberi și compuși de nichel, crom, arsenic, azbest, beriliu** crește riscul de apariție a tumorii;
- **leziunile cicatriciale pulmonare** (post-tuberculoase, post-infarcte etc.) sunt în legătură mai ales cu adenocarcinoamele pulmonare;
- implicarea **factorilor genetici și moleculari**: numeroase studii arată implicarea unor oncogene dominante sau pierderea/inactivarea unor gene supresoare tumorale (de exemplu p53, Rb); în prezent se

testează o serie de mutații genetice care reprezintă ținta unor terapii moderne, cele mai importante fiind mutațiile activatoare ale genelor care codifică receptori tirozin-kinazici (EGFR, ALK, ROS, RET etc.) sau mutația genei KRAS.

Manifestările clinice ale cancerului bronhopulmonar sunt determinate de leziunea primară care produce *obstrucție bronșică*, manifestată prin tuse persistentă, hemoptizie, dispnee și *infecții pulmonare* (pneumonii recurente, abcese pulmonare). Prin extinderea procesului tumoral dincolo de parenchimul pulmonar poate apărea durerea toracică, efuziunea pleurală și pericardică, compresiunea venei cave superioare și sindromul Pancoast sau Horner, în cazul localizării apicale a tumorii. Sindroamele paraneoplazice apar frecvent în cancerul bronhopulmonar și sunt determinate de secreția, de către celulele tumorale, a unor hormoni sau substanțe asemănătoare hormonilor. Aceste sindroame includ: hipersecreția de hormoni - ACTH (sindromul Cushing), parathormon (hipercalcemie), hormon antidiuretic (hiponatriemie), calcitonină (hipocalcemie), gonadotropine (ginecomastie), serotonină și bradikinină (asociate cu sindromul carcinoid); neuropatii periferice; osteoartropatia hipertrofică pulmonară având ca aspect lezional caracteristic degetele în „baghetă de toboșar”; miopatii etc.

Localizare: 60% din cancerele bronhopulmonare au originea în bronhiile mari, în regiunea hilară, iar 40% din cazuri se dezvoltă periferic.

Macroscopic, în funcție de localizare, se descriu două tipuri de carcinoame bronhopulmonare: tipul central sau centro-hilar și tipul periferic.

Tipul central sau centro-hilar se prezintă inițial ca o zonă îngroșată, rugoasă și neregulată, pe suprafața mucoasei bronșice. Cu timpul, se produce ulcerarea leziunii, iar prin extindere de-a lungul limfaticelor mucoasei apar alți noduli tumorali în vecinătate. Nodulii confluează într-o masă albicioasă-gălbuie, fermă, eventual cu arii de necroză și hemoragie, care proemină în lumenul bronșic și infiltrează țesutul pulmonar adiacent. Cu timpul, vor fi infiltrați și limfonodulii hilari cu care tumora primară confluează adeseori. Modificările secundare din plămân sunt cauzate de obstrucția bronșică și de infecție, cu atacuri recurente de pneumonie, bronșiectazie și uneori cu abces sau gangrenă pulmonară. În unele cazuri se produce extinderea directă a tumorii la nivelul pleurei, pericardului și miocardului.

Tipul periferic de carcinom bronhopulmonar, cu origine în bronhiiolele terminale sau în epiteliul alveolar, este mai rar întâlnit. În forma periferică, tumora îmbracă *aspectul unor noduli de condensare*, unici sau multipli, gri-albicioși, bine delimitați sau are aspect *infiltrativ difuz*, cu necroză centrală.

Tipuri histologice

Carcinomul scuamos (epidermoid) keratinizat sau **nekeratinizat** reprezintă una dintre cele mai frecvente tumori cu localizare centrală. Apare frecvent la fumători și se dezvoltă pe fondul unor focare de metaplazie scuamoasă a epiteliului respirator normal, trecând prin stadiul de displazie și carcinom intraepitelial. Celulele atipice pot fi identificate în frotiurile din spută sau din lichidul de lavaj sau periaj bronșic, dar leziunea este asimptomatică și nedetectabilă pe radiografii. În timp, tumora devine invazivă și poate crește exofitic în lumenul bronșic, cu obstrucție sau poate infiltra peretele bronhiei. *Microscopic*, carcinomul scuamos este constituit din celule epiteliale scuamoase de formă poligonală, cu pleomorfism variabil, dispuse în plaje compacte, travee sau cordoane. Prezența punților intercelulare, keratinizarea și numărul mitozelor sunt elemente luate în considerare pentru stabilirea gradului de diferențiere a tumorii.

Tumorile neuroendocrine pulmonare derivă din celulele argentafine ale mucoasei bronșice, prezintă reactivitate pentru cel puțin un marker neuroendocrin și sunt reprezentate de următoarele subtipuri:

- tumorile carcinoide (tumora carcinoidă tipică și tumora carcinoidă atipică);
- carcinomul (neuroendocrin) cu celule mici;
- carcinomul neuroendocrin cu celule mari.

Tumora carcinoidă tipică este constituită din celule cu citoplasmă clară sau fin granulară, care conține granule neurosecretorii de tipul serotoninei și enolazei neuronal-specifice; nucleii sunt mici, rotunzi sau ovali, localizați central; activitatea mitotică și atipia celulară sunt reduse; celulele sunt dispuse în plaje compacte, trabecule sau formează tubuli; stroma este redusă, dar bogat vascularizată. **Tumora carcinoidă atipică** se diferențiază de precedenta prin dezorganizare arhitecturală, celularitate crescută, pleomorfism nuclear, număr crescut de mitoze și prezența zonelor de necroză. Prognosticul este excelent pentru carcinoidele tipice (supraviețuire la 5 ani de 90%) și bun pentru carcinoidele atipice (supraviețuire la 5 ani de 60%).

Carcinomul pulmonar cu celule mici (anaplastic cu celule mici, carcinomul cu celule în „boabe de ovăz”) se asociază cu vasciconstant cu fumatul. Tumora, localizată preponderent în bronhiile mari, este constituită din plaje, cuiburi și cordoane de celule mici, de 2 - 3 ori mai mari decât limfocitele mature, relativ uniforme, rotunde, ovale sau alungite, adesea cu prezența „artefactelor de strivire”, din cauza fragilității marcate. Citoplasma este în cantitate redusă, iar nucleii sunt întunecați, hipercromi. Necroza tumorală este adesea prezentă, putând fi extensivă. Tumora are o malignitate înaltă, cu diseminare precoce: 70% dintre pacienți prezintă metastaze în

momentul diagnosticului, iar supraviețuirea la 5 ani este de 10 - 13% pentru boala localizată și de 1 - 2% pentru boala avansată.

Carcinomul neuroendocrin cu celule mari este o tumoră agresivă, compusă din celule maligne de talie mai mare, cu diferențiere neuroendocrină. Activitatea mitotică este sporită și sunt prezente zone extinse de necroză. Prognosticul tumorii este rezervat: 40% dintre pacienți au metastaze regionale în momentul diagnosticului, iar supraviețuirea la 5 ani este de 15 - 25%.

Adenocarcinomul se dezvoltă cel mai adesea periferic și doar rareori central. În jur de 10% dintre adenocarcinoame sunt asociate cu cicatrici subpleurale secundare tuberculozei, pneumonitei reziduale sau traumatismelor. Adenocarcinoamele sunt cele mai frecvente tumori primare pulmonare la femei, la persoanele nefumătoare și la persoanele mai tinere de 45 de ani. Se constată o creștere a cazurilor de adenocarcinom, acestea depășind ca incidență, în unele statistici, carcinomul scuamos sau carcinomul cu celule mici. *Macroscopic*, adenocarcinoamele sunt, în general, tumori bine delimitate, de culoare albicioasă-gălbuie pe suprafața de secțiune, uneori cu arii necrotice sau cicatriciale în porțiunea centrală. *Microscopic*, adenocarcinomul prezintă mai multe subtipuri histologice: *lepidic*, *acinar*, *papilar*, *micropapilar* sau *solid*. Adenocarcinoamele variază de la tumori bine diferențiate, cu structuri glandulare evidente, la tumori slab diferențiate, reprezentate de plaje solide de celule cu formare ocazională de lumene glandulare. Majoritatea tumorilor din această categorie exprimă factorul de transcripție tiroidian-1 (TTF-1). În ciuda gradului înalt de diferențiere al unor tumori din această categorie, evoluția lor severă trădează o malignitate înaltă.

Carcinomul cu celule mari se întâlnește mai frecvent la bărbați, se dezvoltă periferic și invadează precoce pleura fiind, prin definiție, o tumoră slab diferențiată, cu un prognostic rezervat. În această categorie sunt incluse tumori cu celule de dimensiuni mari, cu pleomorfism nuclear marcat, fără diferențiere scuamoasă, glandulară sau neuroendocrină.

Carcinomul adenoscuamos este o proliferare în care zone de adenocarcinom sunt asociate cu arii de carcinom scuamos.

Alte subtipuri de tumori pulmonare, mai rar întâlnite, sunt reprezentate de: carcinomul pleomorf, carcinomul cu celule fuziforme, carcinomul cu celule gigante, carcinosarcomul, tumori de tipul celor dezvoltate în glandele salivare (carcinomul mucoepidermoid, carcinomul adenoid-chistic) etc.

Propagarea carcinomului bronhopulmonar. Invazia locală se produce prin extensie directă sau pe cale limfatică, în țesutul pulmonar, pleură, perete toracic, pericard, cord, diafragm, mediastin, esofag. Metastazele se produc, pe cale limfatică, în limfonodulii hilari,

supraclaviculari, paraaortici, în glandele suprarenale (prin extinderea retrogradă de-a lungul limfaticelor subdiafragmatice) și pe cale sanguină (prin invazia directă a venelor pulmonare). Metastaza poate fi prima manifestare a unei leziuni pulmonare oculte. Tumorile pulmonare metastazează cel mai frecvent în glandele suprarenale (>50% din cazuri), ficat (30% - 50% din cazuri), creier și os (câte 20% din cazuri).

Tumorile secundare ale plămânului. Plămânul este sediul a numeroase metastaze tumorale care au ca punct de plecare cancere tiroidiene, de glandă mamară, pancreatice, gastrice, de colon etc. Metastazele apar ca formațiuni nodulare relativ bine circumscrise, de dimensiuni variabile, dispersate în parenchimul pulmonar.

Prognosticul pacienților cu cancer bronhopulmonar depinde de o serie de factori clinici și morfologici, printre care mai importanți sunt: stadiul și dimensiunile tumorii primare, sediul topografic, caracterul uni- sau multicentric, tipul histologic și gradul de diferențiere al tumorii etc. Se consideră că rata supraviețuirii la 5 ani este de 52% pentru cazurile depistate în stadiu incipient, când boala este încă localizată, 22% când există metastaze în ganglionii regionali și de doar 4% la cazurile cu metastaze la distanță. În general, adenocarcinomul și carcinomul scuamos tind să rămână localizate mai mult timp și să aibă un prognostic ceva mai bun decât carcinomul cu celule mici. Carcinomul cu celule mici este sensibil la radioterapie și chimioterapie și aproximativ 10% dintre pacienții cu boală limitată supraviețuiesc timp de 5 ani. Din păcate, majoritatea pacienților cu carcinom cu celule mici se prezintă cu boală în stadiu avansat și, în ciuda răspunsurilor inițiale excelente la chimioterapie, supraviețuirea medie este de aproximativ 10 luni, iar rata de vindecare este aproape de zero. Supraviețuirea pacienților cu carcinoame nonmicrocelulare (mai ales adenocarcinoame) s-a îmbunătățit semnificativ, datorită progreselor terapeutice remarcabile prin introducerea agenților care țintesc producții specifici ai genelor mutante EGFR, ALK, ROS și MET.

Diagnosticul de cancer bronhopulmonar se stabilește prin următoarele metode: examen clinic, radiografie toracică, tomografia computerizată a plămânului, examen citologic al sputei și al lichidului de lavaj bronșic, cu rezultate pozitive în 2/3 din tumorile cu localizare centrală și în 1/3 din cele cu localizare periferică; examenul bronhoscopic contribuie la precizarea diagnosticului prin vizualizarea directă și biopsierea leziunii; diagnosticul de certitudine este apanajul examenului histopatologic.

PATOLOGIA PLEUREI

Bolile pleurei pot fi clasificate în: inflamații, tulburări hidroelectrolitice (efuziuni pleurale neinflamatorii) și neoplasme.

În mod normal, în cavitatea pleurală există aproximativ 10-15 ml de lichid seros clar, foarte sărac celular, cu rol lubrifiant.

Inflamațiile pleurei, denumite pleurite și pleurezii sunt cele mai frecvente afecțiuni pleurale. Apar în cadrul unor afecțiuni pulmonare, generale sau subdiafragmatice, interesarea pleurei constituind o manifestare de însoțire. Etiologia lor este variată: microbiană, virală, parazitara, chimică, traumatică.

După evoluție, inflamațiile pleurale pot fi acute sau cronice, etiologic pot fi specifice sau nespecifice, iar în funcție de caracterele exsudatului se deosebesc următoarele forme: seroase, fibrinoase, sero-fibrinoase, hemoragice și purulente.

Pleurezia seroasă se întâlnește mai ales în boala reumatismală sau ca o formă de debut în cazul pleureziei tuberculoase sau de altă natură. Se poate vindeca sau poate evolua către o pleurezie sero-fibrinoasă.

Pleurezia fibrinoasă (uscată) se caracterizează prin îngroșarea și edemațierea pleurei, cu pierderea transparenței și depozite de fibrină, cu aspect granular, pe suprafața seroaselor. În cavitatea pleurală exsudatul este discret sau absent. Modificările inflamatorii se însoțesc de dureri și frecături pleurale.

Pleurezia sero-fibrinoasă apare de obicei în reumatism, tuberculoză, uremie sau ca o complicație a pneumoniilor bacteriene, virale, a abceselor pulmonare sau ale peretelui toracic, a infarctului pulmonar sau a mediastinitelor acute.

Pleurezia sero-fibrinoasă asociază acumularea unui exsudat seros în cavitatea pleurală, cu inflamația fibrinoasă. Lichidul pleural este în cantitate variabilă, în funcție de natura agentului cauzal. Pe măsură ce cantitatea de exsudat crește, durerea și frecăturile pleurale scad în intensitate. Evoluția se poate face către rezoluție și vindecare sau către organizarea exsudatului fibrinos, cu formarea de aderențe sau simfize pleurale.

Pleurezia hemoragică se poate întâlni în infecția tuberculoasă, infarctul pulmonar, diatezele hemoragice sau în neoplaziile pleurale primare și secundare. Exsudatul are un caracter hemoragic și trebuie deosebit de hemotorax.

Pleurezia purulentă (empiemul sau pitoraxul) apare în contextul unor infecții piogene pleuro-pulmonare, în tuberculoză, plăgi penetrante ale peretelui toracic, abcese subfrenice sau septicemii.

Prezența exsudatului purulent în cavitatea pleurală este denumită și piotorax, iar pentru colecțiile purulente localizate se utilizează termenul de empiem pleural.

Pleurezia purulentă poate evolua spre vindecare sau exsudatul inflamator se poate organiza, cu formarea de aderențe fibroase care pot produce închistarea exsudatului purulent, formarea de fistule pleuro-pulmonare sau la peretele toracic.

Pahipleurita cronică sclerogenă apare ca o complicație a pleureziilor fibrinoase, sero-fibrinoase sau purulente. Pleura este îngroșată, are culoare albicioasă, consistență crescută, este inextensibilă și poate prezenta focare de calcificare și osificare. Modificările pleurale produc retracția peretelui costal și tulburări ale dinamicii pulmonare.

Tulburări hidroelectrolitice (efuziuni pleurale neinflamatorii)

Hidrotoraxul reprezintă acumularea de lichid de tip transdat în cavitatea pleurală. Se întâlnește în insuficiența cardiacă, în tulburări circulatorii produse de tumori mediastinale și în edemele produse prin hipoproteinemie (în boli renale, ciroza hepatică). Hidrotoraxul poate fi unilateral sau bilateral, poate evolua către resorbție sau se poate complica cu infecții pleurale. O formă particulară o reprezintă hidrotoraxul unilateral care apare în fibromul ovarian (sindromul Meigs), asociat cu ascită, posibil printr-o difuziune transdiafragmatică a lichidului de ascită. Un hidrotorax persistent poate duce la îngroșarea foitelor pleurale.

Hemotoraxul reprezintă acumularea de sânge în cavitatea pleurală, ca urmare a unor traumatisme ale plămânilor și peretelui toracic sau prin ruptura unui anevrism aortic. Cantitățile mici de sânge se pot resorbi prin vasele limfatice. În cazul unei cantități mai mari de sânge, acesta se coagulează, în parte, pe suprafața pleurei și se organizează, producând aderențe fibroase.

Chilotoraxul reprezintă acumularea de limfă în cavitatea pleurală, ca o consecință a traumatismelor canalului toracic sau a obstrucțiilor care duc la ruperea secundară a ducturilor limfatice. Lichidul lăptos (conține lipide emulsionate) se poate acumula bilateral sau unilateral, mai frecvent în stânga.

Pneumotoraxul se caracterizează prin prezența de aer sau gaz în cavitatea pleurală. În funcție de mecanismele de producere acesta poate fi: spontan, terapeutic și traumatic.

Pneumotoraxul spontan poate fi primar (pneumotorax spontan idiopatic), fără o cauză clinică evidentă sau secundar, ca o complicație a unor afecțiuni bronhopulmonare. La adult este asociat cu emfizemul pulmonar, tuberculoza pulmonară, astmul bronșic, berilioza, bronșiectazia, cancerul bronhopulmonar. La copii, pneumonia stafilococică acută se poate complica,

prin ruperea unei bule sub tensiune, cu pneumotorax. Asocierea pneumotoraxului cu sânge, lichid de tip transudat sau cu puroi în cavitatea pleurală poartă denumirea de hemopneumotorax, hidropneumotorax, respectiv piopneumotorax.

Pneumotoraxul traumatic este rezultatul pătrunderii directe a aerului în cavitatea pleurală, în contextul unor fracturi costale, plăgi penetrante ale peretelui toracic, puncții pleurale sau rupturi ale traheei și esofagului.

Pneumotoraxul produce efecte similare celor determinate de acumulările lichidiene: colaps compresiv, tulburări respiratorii.

TUMORILE PLEUREI

TUMORILE BENIGNE

Tumora adenomatoidă este o tumoră pleurală benignă rară, descoperită cel mai adesea incidental, la examenul *macroscopic* al pleurei. Se prezintă ca un nodul solitar, cu aspect histologic identic cu al tumorilor adenomatoide cu alte localizări (vezi patologia trompei uterine).

TUMORILE MALIGNNE

Tumorele maligne primare ale pleurei sunt rare (sub 2% din totalul cancerelor) și au ca reprezentant principal **mezoteliomul malign**. Cel mai frecvent factor de risc pentru apariția mezoteliomului malign este expunerea la azbest. Perioada de latență între expunerea la azbest și apariția bolii este de 20 de ani sau chiar mai mult. Mezoteliomurile maligne pot fi localizate sau difuze. *Macroscopic*, **mezoteliomul malign localizat** este o formațiune nodulară solitară, pediculată sau sesilă, situată pe pleura viscerală și/sau parietală. **Mezoteliomul malign difuz** are, în stadiile incipiente, aspectul unor formațiuni nodulare, de dimensiuni reduse, situate pe pleura parietală, mai rar, viscerală. În evoluție, nodulii confluează și determină îngroșarea marcată a pleurei, cu obliterarea cavității pleurale și formare de cavități chistice cu un material mucoïd. Pleura îngroșată tumoral încorsetează parenchimul pulmonar, iar leziunea se poate extinde de-a lungul fisurilor interlobare, la cavitatea pleurală opusă, sacul pericardic, structurile mediastinale, diafragm sau peretele toracic.

Din punct de vedere *microscopic*, atât pentru forma localizată cât și pentru cea difuză, există trei tipuri histologice:

- epitelioid, cel mai frecvent tip histologic, în care celulele tumorale formează structuri tubulo-papilare, micropapilare, acinare sau solide;
- sarcomatoid, în care peste 90% din celulele tumorale sunt fuziforme;
- bifazic, compus din elemente epitelioid și sarcomatoide, fiecare reprezentând cel puțin 10%;

Tumorile epitelioide pure se asociază cu un prognostic mai bun decât cel al tumorilor bifazice sau sarcomatoide. În ciuda aspectului lor histologic liniștit, unele mezoteliomele maligne au un prognostic foarte rezervat.

Calretinina, CK5, CK5/6, WT1, D2-40 sunt markeri IHC utili pentru confirmarea diagnosticului de mezoteliom.

Tumorile secundare sau metastatice ale pleurei sunt mult mai frecvente decât cele primare. Metastazele au ca punct de plecare tumori maligne primare ale organelor învecinate sau situate la distanță (plămân, sân, tract gastro-intestinal, ovare etc.) și se prezintă macroscopic ca noduli sau plăci de consistență crescută, uneori asemănătoare picăturilor de ceară. Metastazele pleurale determină pleurezii cu caracter hemoragic.

III. MORFOPATOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

PATOLOGIA ESOFAGULUI

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 ulcerații 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/ulcerații ale mucoasei. Refluxul gastro-esofagian cronic poate duce la metaplazia glandulară a epitelului scuamos esofagian (esofagul Barrett).

ESOFAGUL BARRETT

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

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

TUMORILE ESOFAGULUI

Tumorile benigne

Tumorile 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 virusul papilomatos uman - HPV) sau adenoame. În submucoasă se pot dezvolta leiomioame.

Tumorile 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, hematemază.

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*.

PATOLOGIA STOMACULUI

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 suicidar 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, ne semnificative 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 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 epiteliului 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 epiteliul 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 epiteliul 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 cardiac) 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 ulcerativei. 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 găsindu-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 radiar 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 stenoza pilorului și dilatarea progresivă a stomacului, cu retenția alimentelor și secrețiilor gastrice. Ulcerele situate mai sus pe mica curbura, pot duce, prin cicatrizare, la stenoza 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 perforază mai frecvent comparativ cu cele gastrice și în marea majoritate a cazurilor sunt ulcere ale peretelui anterior duodenal.

În funcție de localizare, ulcerele perforază 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 musculare 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

POLIIPII 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 vilozose (adenomul vilos) sau din glande tubulare (adenomul tubular) sau dintr-o combinație de glande tubulare și structuri vilozose 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 atrofice 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 atrofice, 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 epitelului 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 ulcerăție 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 indurarea 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 miciei și marii curburi 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 înconjuțați 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.

PATOLOGIA INTESTINULUI

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 ulceratii 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-epiteliu 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 epitelului 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 ulcerații 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 MALIGNNE

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 proliferații 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-gălbuie, 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 indicele 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, nuclei rotunzi, egali și hiperchromi, cu mitoze rare.

IHC, neoplasmele neuroendocrine sunt pozitive pentru cromogranina A, sinaptofizină 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 musculara 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 vilozose** 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-vilozose** asociază aspecte ale celor două tipuri de adenom.

Polipii adenomatoși, cu deosebire cei vilozosi, 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 MALIGNNE

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 *neoplasmelor neuroendocrine*, *limfoamele primare*, *GIST - urile* (tumori rar întâlnite).

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

PATOLOGIA FICATULUI

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, artralgiile, 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 immune.

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 (elastrografia 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 expansionarea 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. Giroza macronodulară este asociată clasic cu hepatita cronică activă.

Cauzele cirozei hepatice sunt multiple și variate. Etiopatogenic deosebim:

- 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

traieci 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.

Etapa 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 înconjurată 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 lărgesc 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 (corpii 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

Tumorile 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 *tumoră 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 sinusoidale. 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 anaplazice.

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 plămâni.

Colangiocarcinomul, tumoră malignă a epitelului 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 rezecție 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 decedează în intervalul de un an din momentul diagnosticării, dar rezecția 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 epiteliului 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.

PATOLOGIA COLECISTULUI ȘI ALE CĂILOR BILIARE

COLELITIAZA

Afecțiune relativ frecventă și adeseori asimptomatică, colelitiiza 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 radiară pe secțiune.

Calculii pigmentari negri (calculi pigmentari “puri”) sunt alcătuiți aproape exclusiv din bilirubin 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 bilirubin 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 părții 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 (diabet 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 refluxarea 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, litiiza 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 - **abcès 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 fibrocicatriciali 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 roșietică 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 *adenoame 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 supraviețuirii de peste 5 ani în aproximativ 35% din cazuri.

PATOLOGIA PANCREASULUI

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. Litiiza 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, endotoxemia, 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 calciu). 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 parenchimotoasă, 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, hiperlipidemie 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, frapează 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 PANCRESELUI 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), DZ, 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 adenoscuaamoase, 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 DZ 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 DZ 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 anșelor 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.

IV. MORFOPATOLOGIA APARATULUI RENAL

MORFOPATOLOGIA RINICHIULUI

După segmentele structurale afectate inițial și predominant, se disting: nefropatii glomerulare, nefropatii tubulo-interstițiale și nefropatii vasculare.

NEFROPATIILE GLOMERULARE

În grupul nefropatiilor glomerulare sunt incluse afecțiunile renale în care leziunile predominante sau primare sunt la nivelul glomerulilor, fiind etichetate în general ca glomerulopatii.

În diagnosticul glomerulopatiilor o importanță deosebită o are puncția-biopsie renală (PBR), materialul de biopuncție renală pretându-se unei game largi de investigații morfologice în microscopia optică (MO), microscopia electronică (ME) și imunofluorescență (IF).

Din punct de vedere clinico - biologic, nefropatiile glomerulare se pot manifesta prin:

- **sindrom nefrotic**, care este rezultatul unei permeabilizări glomerulare excesive pentru proteinele plasmatică și se caracterizează prin proteinurie masivă (peste 3,5 g/zi), hipoalbuminemie (sub 3g/100 ml), edeme generalizate, hiperlipemie, lipidurie. Cauzele mai frecvente sunt reprezentate, la copii, de bolile glomerulare primare (90 – 95%); la adulți, bolile glomerulare primare reprezintă cauza sindromului nefrotic în 60% din cazuri, iar bolile glomerulare secundare bolilor sistemice în 40% din cazuri;
- **sindrom nefritic**, care se caracterizează prin hematurie micro- sau macroscopică, proteinurie variabilă (sub 3 g/zi), oligurie cu retenție azotată, HTA și edeme. Apare în glomerulonefrita acută postinfecțioasă, în glomerulonefrita rapid progresivă etc. Trebuie menționat că în unele boli glomerulare se pot asocia manifestări ale celor două sindroame; de exemplu, în glomerulonefrita membrano-proliferativă, proteinuria masivă se poate asocia cu hematuria;
- **hematurie sau proteinurie asimptomatică** sau o combinație a celor două. De obicei, acestea reprezintă manifestarea unor modificări glomerulare ușoare.

Mecanisme patogenice în bolile glomerulare

Majoritatea glomerulopatiilor sunt produse prin mecanisme imune. Imunitatea mediată celular și prin anticorpi joacă un rol important în

inducerea modificărilor glomerulare. Sunt incriminate următoarele mecanisme patogene de producere a leziunilor:

1. formarea de complexe imune *in situ*;
2. complexe imune circulante;
3. autoanticorpii anti-citoplasmă neutrofile (*Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies - ANCA*);
4. activarea căii alterne a complementului;
5. reacții imune mediate celular;
6. alte mecanisme de injurie glomerulară.

Tabel 2. Clasificarea nefropatiilor glomerulare (după Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e):

Boli glomerulare primare
Glomerulonefrita acută postinfecțioasă
Glomerulopatia cu leziuni minime (nefroza lipoidică);
Glomeruloscleroza focală și segmentară
Glomerulopatia membranoasă
Glomerulonefrita membrano-proliferativă
Glomerulopatia prin depozite de IgA
Glomerulonefrita cronică
Glomerulopatii secundare bolilor sistemice
Nefropatia lupică
Nefropatia diabetică
Amiloidoza renală
Glomerulonefritele secundare bolilor limfoproliferative
Sindromul Goodpasture
Poliangeita microscopică
Granulomatoza cu poliangeită (Granulomatoza Wegener)
Purpura Henoch-Schönlein
Glomerulonefrita asociată endocarditei bacteriene
Glomerulonefrita secundară infecțiilor extrarenale (malaria, sifilis, hepatită B, SIDA)
Microangiopatia trombotică
Boli ereditare
Sindromul Alport
Boala Fabry
Mutațiile genelor care codifică proteinele podocitare ce formează diafragma de filtrare

PRINCIPALELE ASPECTE MICROSCOPICE IDENTIFICATE ÎN NEFROPATIILE GLOMERULARE

Aspectele morfologice identificate în materialul de biopunctură renală variază de la boală la boală. Unele dintre aspecte sunt patognomonice pentru anumite afecțiuni, în timp ce altele pot fi identificate în mai multe boli. Vom prezenta în continuare cele mai întâlnite modele (*pattern-uri*) de lezare glomerulară, împreună cu terminologia asociată:

- **proliferare endocapilară** – sporirea numărului de celule localizate pe versantul intern al membranei bazale glomerulare (celule endoteliale, mezangiale, leucocite);
- **proliferare mezangială** – sporirea numărului de celule localizate în mezangiu (minim patru nuclei/segment mezangial periferic);
- **proliferare extracapilară (semilune epiteliale)** – sporirea numărului de celule din spațiul de filtrare (celule epiteliale parietale, cu stratificarea acestora, macrofage și PMNn);
- **scleroză glomerulară** – fibrozarea mezangiului cu expansionarea acestuia, obliterarea anșelor capilare adiacente cu posibilitatea dezvoltării de aderențe între ghemul de anse capilare și capsula Bowman (**simfize parieto-capilare**).

În funcție de gradul de afectare a glomerulilor, leziunile glomerulare pot fi:

- **focale** – sunt afectați sub 50% din glomerulii evaluați;
- **difuze** – sunt interesați peste 50% din glomerulii evaluați;
- **segmentare** – leziunile sunt identificate doar în unele dintre segmentele ghemului de anse capilare;
- **globale** – întregul ghem de anse capilare este afectat.

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ (glomerulonefrita postinfecțioasă)

Este o boală glomerulară caracterizată clinic prin sindrom nefritic, iar morfologic prin hiper celularitatea difuză a glomerulilor. Este o complicație a unei infecții cu diferiți agenți patogeni (stafilococi, pneumococi, spirochete și virusuri), dar cel mai adesea este urmarea infecției cu streptococ beta-hemolitic de grup A (cel mai frecvent tipurile 12, 4 și 1). Glomerulonefrita acută afectează cu predilecție copiii, dar și adulții tineri, fiind cea mai obișnuită boală renală în copilărie.

Clinic, infecția primară se localizează la nivelul amigdalelor, faringelui sau pielii. Boala debutează brusc, la 1 - 4 săptămâni de la infecția

streptococică, cu febră, alterarea stării generale, greață și sindrom nefritic cu oligurie, hematurie, proteinurie, edeme faciale și HTA moderată.

Patogenie: leziunile glomerulare sunt produse prin complexe imune (circulante sau formate *in situ*). Perioada de latență de 7 – 28 de zile, de la infecția streptococică și până la apariția glomerulonefritei proliferative reprezintă perioada formării anticorpilor anti-streptococici.

Macroscopic, rinichiul este crescut în volum și greutate, turgescenț, edematos, cu suprafața netedă. Pe suprafața de secțiune prezintă puncte gri-roșietice care corespund glomerulilor alterați.

Microscopic se remarcă inflamația tuturor glomerulilor renali, leziunile fiind aproximativ de același tip și intensitate.

Glomerulii sunt hipertrofiați și hipercelulari. Hipercelularitatea este dată de proliferarea și tumefierea celulelor endoteliale și mezangiale și de prezența neutrofilelor și monocitelor în lumenul capilarelor glomerulare (glomerulonefrită proliferativă). Celulele endoteliale tumefiate obliterează pe alocuri lumenele capilare. Proliferarea celulelor mezangiale duce la o exagerare a desenului lobular normal.

În formele severe de boală, apar necroze de anse capilare și tromboze intracapilare. Semilunele epiteliale pot fi prezente, dar sunt sporadice și au un caracter segmentar. Uneori, în spațiul subcapsular poate exista un exsudat plasmatic (glomerulonefrită exsudativă) sau hemoragic (glomerulonefrită hemoragică).

În ME se evidențiază depozite electron-dense, localizate predominant pe versantul extern al MB, denumite "humps"-uri și ocazional în mezangiu. În IF, aceste depozite granulare sunt compuse din IgG și C₃.

Interstițiul renal este edemațiat, cu infiltrat granulocitar neutrofil și monocitar.

Evoluția glomerulonefritei acute poststreptococice:

La copii, circa 90% din cazuri se vindecă spontan sau sub tratament, în 1 - 2 săptămâni. Uneori hematuria microscopică, proteinuria ușoară și modificările histologice mezangiale pot persista săptămâni sau luni. Cca 1% din cazuri dezvoltă oligurie severă, când boala evoluează spre o glomerulonefrită rapid progresivă. În jur de 1 - 2% din cazuri evoluează lent spre o glomerulonefrită cronică, cu sau fără recidivarea sindromului nefritic activ. Proteinuria marcată, persistentă sau recidivantă, denotă o evoluție severă și un prognostic nefavorabil.

La adulți, în formele epidemice prognosticul este bun. În formele sporadice doar 60% din pacienți evoluează către vindecare completă, restul dezvoltând glomerulonefrită rapid progresivă sau glomerulonefrită cronică.

GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ (GN cu semilune)

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) reprezintă un sindrom clinico-patologic în care afectarea glomerulară se asociază cu alterarea severă a funcției renale. Indiferent de etiologie, tabloul histologic se caracterizează prin prezența semilunelor epiteliiale (glomerulonefrita cu semilune).

Pacienții prezintă o simptomatologie similară celei din GN acută post-infecțioasă, cu sindrom nefritic, cu deosebirea că, în locul unei regresii a simptomatologiei după 1 - 2 săptămâni, boala progresează, apare oligurie severă, anurie, HTA, uremie și decesul pacientului în câteva săptămâni sau luni, prin insuficiență renală.

Patogenie: Glomerulonefrita cu semilune poate apărea în contextul unor boli renale sau extrarenale sau este idiopatică. Mecanismele patogenice incriminate în producerea GNRP sunt cele imunologice, pe baza cărora GNRP se clasifică în 3 tipuri:

1. tipul I - produs prin anticorpi anti-membrana bazală glomerulară (MBG);
2. tipul II - produs prin complexe imune;
3. tipul III – pauciimun.

Tipul I de boală se caracterizează prin prezenta anticorpilor anti-MBG, cu posibilitatea legării acestora și de MB a capilarelor din septurile interalveolare, rezultând hemoragia pulmonară asociată afectării renale (sindrom Goodpasture). În absența afectării pulmonare, GNRP prin anticorpi anti-MBG este etichetată ca idiopatică, tratamentul celor două categorii de leziuni fiind fundamental diferit.

Tipul II de boală reprezintă o complicație a diferitelor boli glomerulare produse prin complexe imune [glomerulonefrita poststreptococică, nefropatia prin depozite de IgA, nefropatia din lupusul eritematos sistemic (LES), purpura Henoch – Schönlein]. În unele cazuri, încadrate ca idiopatică, deși complexe imune sunt prezente, cauza bolii nu poate fi determinată.

În tipul III de boală, cunoscută sub denumirea de GNRP pauciimună, nu se identifică anticorpi anti-MBG și nici depuneri semnificative de complexe imune în IF și în ME. Majoritatea pacienților au ANCA în ser, astfel că unii dintre acestia prezintă și o componentă de vasculită sistemică (poliangeită, granulomatoză cu poliangeită). Alteori, GNRP pauciimună este limitată la rinichi, fiind etichetată ca idiopatică.

Macroscopic, rinichii sunt măriți în volum, edemațiați, palizi, cu suprafața netedă. Pe suprafața de secțiune prezintă puncte gri - roșietice care corespund glomerulilor alterați.

Microscopic, semilunele epiteliale iau naștere prin proliferarea celulelor parietale ale capsulei Bowman, cu formarea unei structuri multistratificate care umple spațiul de filtrare. Acest aspect, descris ca o "glomerulită extracapilară", constituie o leziune caracteristică atunci când interesează minim 45-55% din populația glomerulară. Formarea semilunelor este inițiată de prezența fibrinei și a altor proteine în spațiul de filtrare. Fibrina stimulează migrarea macrofagelor în spațiul de filtrare. Acestea, împreună cu celulele parietale proliferate și cu un număr variabil de granulocite neutrofile formează componenta celulară a unei semilune "acute" sau "celulare". Cu timpul, semilunele epiteliale sunt înlocuite printr-un țesut fibros (semilune fibroase). Semilunele epiteliale pot comprima și deforma ghemul de capilare.

Tabloul *microscopic* al GNRP este completat de prezența **necrozelor segmentare** ale ghemului de capilare (tipul I și III) asociată, în cazul tipului II, cu **proliferare endocapilară** (în GN postinfecțioasă sau în afectarea glomerulară din LES) sau cu **proliferare mezangială** (în nefropatia prin depozite mezangiale de IgA și în afectarea glomerulară din purpura Henoch-Schönlein).

Tubii prezintă diferite grade de atrofie și dilatare compensatorie. Interstițiul este sediul unui edem difuz și al unor zone de fibroză.

GLOMERULOPATIA CU LEZIUNI MINIME (boala cu leziuni minime, nefroza lipoidică)

Este o afecțiune caracterizată clinic prin sindrom nefrotic și morfologic prin pierderea difuză a proceselor podocitare (evidentă în ME) ale celulelor epiteliale din glomeruli, care apar normali în MO (boala cu glomeruli optic normali). Este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic la copii, având o incidență maximă între 2 și 6 ani. Boala apare uneori în asociere cu o infecție respiratorie sau cu o imunizare profilactică de rutină (vaccinare). Reacțiile alergice (pacienți cu rinită, eczemă precum și după administrarea de AINS, litiu, cefalosporine, ampicilină, rifampicină) pot iniția dezvoltarea sindromului nefrotic în până la 30% din cazurile de boală cu leziuni minime

Etiopatogenia bolii este necunoscută. În ME și IF nu se evidențiază depozite de Ig sau C în glomeruli, fiind exclus astfel un mecanism de producere mediat de complexe imune. Se sugerează rolul unui factor derivat din limfocitele T care ar determina alterarea podocitelor, cu fuziunea proceselor podocitare și creșterea permeabilității membranei filtrante glomerulare.

În *MO*, glomerulii sunt de aspect normal sau cu modificări glomerulare minime - o ușoară sporire a matricei sau a celularității mezangiale.

În *ME*, un aspect caracteristic îl constituie simplificarea arhitecturii podocitului, cu pierderea difuză și uniformă a proceselor podocitare care sunt înlocuite printr-o bandă citoplasmatică.

Modificările epiteliale sunt complet reversibile după corticoterapie.

Celulele tubilor contorți proximali conțin numeroase picături de proteine și lipide, secundar reabsorbției lipoproteinelor pierdute prin creșterea permeabilității glomerulare. Denumirea de nefroză lipoidică se datorează prezenței de lipide în tubii renali și de corpi grăsoși în urină.

Evoluție: peste 90% din copiii cu boală cu leziuni minime răspund favorabil la cure scurte cu doze mari de corticosteroizi. Proteinuria recidivează în 2/3 din cazurile care inițial au răspuns la corticoterapie, cu instalarea corticodependenței în unele cazuri. Sub 5% dintre pacienți dezvoltă insuficiență renală cronică după un interval de aprox. 25 de ani. Adulții au un prognostic bun, cu răspuns la corticoterapie mai lent instalat și cu o rată mai ridicată de recăderi.

GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ȘI SEGMENTARĂ

Este o leziune caracterizată histologic prin scleroză care interesează numai o parte din populația glomerulară (leziuni focale) și numai anumite segmente sau lobuli dintr-un glomerul (leziuni segmentare).

Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) apare în următoarele circumstanțe:

- ca boală primară;
- în asociere cu alte condiții cunoscute: infecția cu virusul HIV, consumul de heroină, siclemie, obezitate morbidă;
- ca un eveniment secundar în alte forme de glomerulonefrită (de ex. GN prin depozite de IgA);
- ca o modificare adaptativă la pierderile nefronale (de ex. nefrectomie, agenezie renală unilaterală, nefropatie de reflux);
- ca forme congenitale sau dobândite de boală, determinate de modificări ale citoscheletului sau ale proteinelor asociate podocitelor.

Clinic, se manifestă prin sindrom nefrotic cu proteinurie neselectivă, hematurie, HTA.

Patogeneza leziunii este incertă. Recent au fost descrise modificări genetice care afectează sinteza proteinelor structurale podocitare (nefrina, podocina). Evenimentul inițial pare să fie reprezentat de injuria podocitară, similară celei din boala cu leziuni minime. Nu se știe dacă GSFS reprezintă

o entitate de sine stătătoare sau o afecțiune înrudită cu boala cu modificări minime

Morfologic se remarcă afectarea doar a unor glomeruli (focală) și la nivelul acestora, doar a unor segmente (segmentară), prin: sporirea matricei mezangiale, obliterarea capilarelor glomerulare, depozite glomerulare de material hialin (hialinoză), prezența de celule spumoase și picături de lipide. În timp, se produce scleroza globală a glomerulilor, atrofie tubulară pronunțată și fibroză interstițială.

În ME se remarcă estomparea proceselor podocitare, mai exprimată în subtipul primar, similar aspectelor din boala cu leziuni minime.

Subtipul histologic	Caracteristici microscopice
Clasic, NOS	Scleroze segmentare dispuse în întregul glomerul
Apical, cu „leziunea vârfului glomerular” („tip lesion”)	Scleroze segmentare la nivelul polului urinar în toți glomerulii afectați
Colabant	Colaps al anselor capilare glomerulare cu hiperplazia podocitelor
Perihilar	Scleroze segmentare și hialinizări la nivelul polului vascular în >50% dintre glomeruli
Celular	Hipercelularitate endocapilară segmentară

Tabel 3. Subtipurile histologice ale GSFS, adaptat după Kumar și Clark, *Medicină clinică*, ed.10.

Evoluție: răspunsul la corticoterapie este slab, în special la adulți, aproximativ 50% dintre pacienți dezvoltând insuficiență renală după 10 ani de la diagnostic. GSFS are tendința de a recidiva pe rinichiul transplatat, în special la pacienții cu subtipul primar agresiv.

GLOMERULOPATIA MEMBRANOASĂ

Reprezintă o cauză majoră a sindromului nefrotic la adulți. Poate fi *idiopatică* (75% din cazuri, la pacienți care prezintă autoanticorpi de tip IgG4 - PLA2R) sau *secundară* unor tumori maligne (cancere pulmonare, de colon, melanoame), LES sau altor boli autoimune (de ex. tiroidită), expunerii la săruri anorganice (aur, mercur), infecțiilor (hepatita cronică B, sifilis, schistosomiază, malarie), tulburărilor metabolice (DZ), administrării de medicamente (penicilamină, captopril, AINS).

Clinic, nefropatia membranoasă debutează insidios, cu sindrom nefrotic sau cu proteinurie non-nefrotică neselectivă.

Patogenie: boala este produsă prin complexe antigen - anticorp. Se consideră în prezent că majoritatea formelor idiopatice de GN membranoasă sunt produse prin anticorpi care reacționează *in situ* cu antigeni endogeni (receptorul de fosfolipază A2 – PLA2R) sau cu antigeni străini fixate la nivel glomerular (formare de complexe imune *in situ*). În forma secundară a bolii, antigenul specific este de natură endogenă (de ex. ADN, tiroglobulină) sau exogenă.

Macroscopic, rinichiul este mărit în volum, tumefiat și palid. În **MO** toți glomerulii apar ușor măriți în volum, cu o îngroșare regulată și difuză a MBG. În impregnarea argentică se poate observa un contur neregulat al stratului extern al MBG îngroșate, datorită unor depozite neargirofile dispuse pe versantul extern al MBG (constituite din IgG și C₃), situate între expansiunile argirofile ale laminei densa (spiculi – *spikes*), realizând un aspect "striat", caracteristic.

Pe măsură ce boala evoluează, prin îngroșarea marcată a MBG se produce obliterarea lumenelor capilare, scleroza mezangiului și hialinizarea completă a glomerulilor. Tubii sunt atrofiați, iar interstițiul este sediul unei fibroze și al unui infiltrat limfocitar. Rinichiul devine mic și granular, similar rinichiului din glomerulonefrita cronică.

Evoluția bolii este imprevizibilă. În 70 - 90% din cazuri proteinuria este ireversibilă. În 40% din cazuri boala evoluează spre insuficiență renală într-un interval de timp variabil, de la 2 la 20 ani. Boala răspunde favorabil la terapia cu corticoizi și imunosupresoare.

GLOMERULONEFRITA MEMBRANO-PROLIFERATIVĂ (GNMP, glomerulonefrita mezangio-capilară) ȘI GLOMERULOPATIA C3 – BOALA CU DEPOZITE DENSE

GNMP reprezintă o boală glomerulară care asociază îngroșarea MBG cu proliferare celulară.

Clinic, boala apare la toate vârstele, îndeosebi la adulții tineri. Reprezintă cauza a 5 - 10% din cazurile de SN la copii și adulți. Unii pacienți prezintă doar hematurie sau proteinurie non-nefrotică sau o combinație de SN și sindrom nefritic.

Patogenie: Tipul I de GNMP, cel mai frecvent de altfel (80% din cazuri), este produs prin complexe imune circulante, cu activarea atât a căii directe cât și alterne a complementului. Depozitele de complexe imune se depun, în această variantă, predominant subendotelial și mezangial.

În boala cu depozite dense (Dense Deposits Disease – DDD) predomină activarea căii alterne a complementului, care asociază nivele serice scăzute ale C3. ME demonstrează transformarea *laminei densa* a MBG

într-o structură electron-densă neregulată, prin depunerea C3, de unde și denumirea de "boala cu depozite dense". Inițial a fost încadrată ca tipul II de GNMP, iar la ora actuală DDD face parte, împreună cu glomerulonefritele C3, din noul spectru al glomerulopatiilor C3.

Tipul III de GNMP asociază, în plus față de subtipul I, depozite subepiteliale de complexe imune și spiculi evidenți pe lame colorate prin impregnare argentică (subtipul Burkholder) sau remodelări marcate ale MBG (subtipul Strife și Anders).

Morfologic, în MO, GNMP și DDD prezintă un aspect similar. În stadiile precoce ale bolii, glomerulii sunt măriți, cu accentuarea desenului lobular, prezintă modificări proliferative difuze realizate prin proliferarea endocapilară, și ocazional extracapilară, cu semilune epiteliale. MBG este îngroșată, cu aspect în "dublu contur". Dedublarea, mai evidentă pe colorația PAS și impregnarea argentică, este rezultatul proliferării marcate a celulelor mezangiale, cu insinuarea citoplasmei acestora între MBG și celulele endoteliale. Trecerea către stadiul sclerozant se face prin reducerea numărului de celule mezangiale și prin expansionarea graduală a matricei mezangiale.

O formă histologică de GNMP este **glomerulonefrita lobulară**, caracterizată prin expansionarea marcată a țesutului mezangial care conferă glomerulului un aspect lobular. Modificările afectează toți lobulii dintr-un glomerul, spre deosebire de leziunile nodulare din diabet, care sunt limitate la un număr restrâns de lobuli. În stadiile incipiente, porțiunea centrală a lobulilor apare îngroșată prin sporirea matricei mezangiale și proliferarea celulelor mezangiale (glomerulonefrita lobulară cu hiper celularitate mezangială). Într-un stadiu mai avansat, în porțiunea centrală a lobulilor se găsesc noduli acelulari, de aspect hialin (glomerulonefrita lobulară hialino-acelulară). Unii glomeruli pot fi complet hialinizați, realizând imagini similare celor din stadiul avansat al glomerulonefritei cronice.

Boala are evoluție progresivă. Unii pacienți dezvoltă semilune epiteliale și un tablou histologic de GNRP. În jur de 50% evoluează spre insuficiență renală cronică în aproximativ 10 ani. Există o mare tendință la recurență după transplantul renal, mai ales în cazul DDD.

GLOMERULOPATIA PRIN DEPOZITE DE IgA ȘI PURPURA HENOC-SCHÖNLEIN

Nefropatia prin depozite de IgA (NIgA) este o boală glomerulară caracterizată prin depozite difuze de IgA la nivel mezangial. Purpura Henoch-Schönlein (PHS), denumită și purpură anafilactoidă sau purpură reumatoidă, asociază nefropatiei următoarele: *leziuni purpurice cutanate*, cu

dispoziție preferențială la nivelul membrelor inferioare și feselor, *artralgiei migratorii și hemoragii gastrointestinale*.

Clinic, NIgA este cea mai frecventă nefropatie a adultului în lume, întâlnită de două ori mai frecvent la bărbați. NIgA afectează în principal adolescenții și adulții tineri, în timp ce PHS apare mai ales la copiii mai mici de 10 ani. Pacienții prezintă de obicei hematurie microscopică asimptomatică sau hematurie macroscopică intermitentă, mai rar SN-. În cazuri izolate, pacientul poate prezenta un tablou similar GNRP sau insuficiență renală cronică în stadiu avansat.

Aspectele *microscopice* în NIgA sunt foarte variabile: glomeruli aparent normali, însă cu depozite de IgA identificabile în IF; aspecte predominante de proliferare mezangială, prezența de semilune epiteliale și arii de scleroză focală sau globală. Deși microscopic leziunile din IgA și PHS sunt similare, în PHS leziunile sunt mai severe, cu semilune epiteliale mai frecvent întâlnite.

Progresia NIgA spre boală renală terminală se întâlnește la 5-20% din pacienți, în 20 de ani de evoluție, iar recurența în cazul transplantului poate duce la pierderea grefei în decurs de 5 ani, la 5% dintre pacienți.

NEFROPATIA LUPICĂ

LES este o boală autoimună caracterizată prin dereglarea și hiperactivitatea generalizată a limfocitelor B, cu producere de autoanticorpi îndreptați împotriva unor antigeni nucleari și non-nucleari (ADN, ARN, nucleoproteine, fosfolipide).

Printre determinările viscerale ale LES, rinichiul este interesat în peste 50% din cazuri, reprezentând o cauză majoră a mortalității în această boală. SN și insuficiența renală sunt prezente în mai mult de 70% din cazurile de nefropatie lupică.

Leziunile renale din nefropatia lupică sunt localizate predominant, dar nu exclusiv, la nivelul glomerulilor și reprezintă rezultatul depunerii complexelor imune circulante și/sau formate *in situ* la nivelul mezangiului, subendotelial sau subepitelial, în interstițiu, pereții vaselor interstițiale și în MB tubulară.

OMS recunoaște 6 clase de glomerulonefrită lupică:

- **clasa I** (nefrita lupică cu modificări mezangiale minime) - deși acești pacienți pot prezenta, din punct de vedere clinic - biologic, semne de afectare renală, morfologia glomerulilor este normală;
- **clasa II** (nefrita lupică cu proliferare mezangială) - este prezentă hiper celularitatea pur mezangială și/sau expansiunea matricei mezangiale;

- **clasa III** (nefrita lupică focală) – caracterizată prin proliferarea celulelor mezangiale, endoteliale și epiteliale, prezența neutrofilelor și monocitelor; leziunile nu afectează mai mult de 50% din populația glomerulară;
- **clasa IV** (nefrita lupică difuză) - aceleași modificări ca în clasa III, dar afectează peste 50% din numărul glomerulilor;
- **clasa V** (nefrita lupică membranoasă) - în MO și în ME prezintă aspect identic cu al GN membranoase idiopatice;
- **clasa VI** (nefrita lupică cu scleroză avansată) - peste 90% din glomeruli sunt sclerozați complet, fără semne de activitate reziduală.

Tubii sunt atrofiați sau dilatați, unii cu cilindri hialini în lumen. Interstițiul este sediul unei fibroze fine cu infiltrat inflamator cronic. Vasele pot prezenta leziuni inflamatorii și necroze fibrinoide similare celor din poliarterita nodoasă.

NEFROPATIA DIABETICĂ

Termenul de nefropatie diabetică include un conglomerat de leziuni care apar la nivelul rinichiului în evoluția DZ. Modificările renale apar după 12 - 22 ani de evoluție a DZ și afectează 20 - 30% dintre acești pacienți.

Nefropatia diabetică se manifestă *clinic* prin proteinurie discretă, mai rar marcată, până la SN, HTA, fenomene de insuficiență renală cronică, în formele avansate de afectare renală.

Macroscopic, în fazele inițiale, rinichii pot fi simetric crescuți în volum, ulterior aspectul macroscopic fiind foarte variabil, în funcție de asocierile lezionale (HTA, pielonefrită). În stadiile finale, rinichii sunt micșorați în volum, cu suprafața microgranulară, cu retracții cicatriciale adânci și uneori cu aspecte de necroză papilară.

Modificările histopatologice interesează glomerulii, tubii, interstițiul și vasele sanguine. Leziunile de la nivelul glomerulilor sunt rezultatul vasculopatiei diabetice care afectează arterele mici din întregul organism și includ:

1. îngroșarea membranei bazale capilare;
2. glomeruloscleroza difuză;
3. glomeruloscleroza nodulară;
4. leziunile exsudative/insudative

1. Îngroșarea MB capilare apare de obicei la toți diabeticii și face parte din microangiopatia diabetică.

2. Glomeruloscleroza difuză. Leziunile glomerulare difuze nu sunt specifice DZ. Ele se caracterizează prin îngroșarea difuză a MBG și sporirea

matricei mezangiale. Poate fi prezentă o ușoară hiper celularitate mezangială. Aproape toți glomerulii sunt afectați. Îngroșarea MBG se asociază cu creșterea permeabilității capilare, cu formarea de microanevrisme. Expansiunea matricei mezangiale devine mai evidentă după 10 - 20 de ani de evoluție a DZ. Pe măsură ce leziunile difuze progresează, se produce o scleroză difuză a ghemului capilar glomerular.

3. Glomeruloscleroza nodulară se suprapune, de regulă, pe leziuni de glomeruloscleroză difuză și reprezintă forma cea mai tipică a nefropatiei diabetice, descrisă de Kimmelstiel și Wilson în 1936. Se caracterizează prin prezența leziunilor nodulare Kimmelstiel-Wilson care apar mai ales la periferia lobulilor glomerulari. În colorațiile uzuale se prezintă ca niște conglomerate sferice eozinofile, mai mult sau mai puțin omogene, unice sau multiple, de dimensiuni diferite. Nodulii sunt PAS-pozitivi, conținând lipide și fibrină. În impregnarea argentică au o structură argirofilă fibrilară, concentric lamelară. Numărul glomerulilor afectați variază de la caz la caz. Capilarele din vecinătatea formațiunilor nodulare se dilată, cu formare de microanevrisme care se pot rupe, conducând la simfize parieto-capilare și la fibroza spațiului Bowman. Pe măsură ce boala avansează, nodulii cresc în volum, comprimă și obliterează capilarele glomerulare. Glomeruloscleroza nodulară trebuie discriminată de forma lobulară a glomerulonefritei membrano-proliferative și de amiloidoza renală.

4. Leziunile exsudative/insudative:

- leziunea *fibrin cap* este reprezentată de acumularea de material hialin, în lumenul capilarelor glomerulare, adesea aderent de peretele capilar (subendotelial);
- leziunea *capsular drop* este reprezentată de depunerea în spațiul de filtrare a unui material similar celui descris anterior;
- arterioscleroza hialină.

Leziunile de glomeruloscleroză și cele insudative vasculare vor conduce la glomeruloscleroză globală cu glomeruli de dimensiuni mari.

Clasa	Modificări glomerulare identificate
I	Îngroșarea difuză a MBG în ME
IIa	Expansiune mezangială ușoară
IIb	Expansiune mezangială severă
III	Glomeruloscleroză nodulară (minim un nodul Kimmelstiel-Wilson)
IV	Glomeruloscleroză diabetică avansată (scleroze globale ce afectează >50% dintre glomeruli)

Tabel 4. Clasificarea leziunilor din nefropatia diabetică, adaptat după Tervaert et al, *Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy*

Leziunile vasculare ale rinichiului în DZ pot fi considerate ca o parte a microangiopatiei diabetice. Arterele intrarenale reprezintă sediul unor leziuni de arterioscleroză și de arterioloscleroză hialină, leziuni care interesează atât arteriolele aferente cât și cele eferente.

Leziunile tubulare sunt reprezentate de: picături hialine în epiteliul tubular, atrofii tubulare, îngroșarea MB tubulare și infiltrarea glicogenică a celulelor epiteliale din porțiunea dreaptă a tubilor proximali - leziunea Armanni-Ebstein. Această leziune a fost semnalată în stadii precoce ale nefropatiei diabetice.

Interstițiul este sediul unei fibroze variabile și a unui infiltrat inflamator limfoplasmocitar care simulează o pielonefrită sau o nefrită interstițială cronică.

NEFROPATIA AMILOIDĂ

Amiloidozele cu amiloid AA și AL se complică adesea cu afectarea rinichiului. Aspectele în MO și în ME sunt identice, imunohistochimia (IHC) și spectrometria de masă fiind cele care pot diferenția formele de amiloidoză renală. Amiloidul AA (derivat din proteina amiloidă A serică) crește în procesele inflamatorii, astfel că depozitele de amiloid AA se asociază cu boli inflamatorii cronice (artrită reumatoidă, tuberculoză etc). Amiloidul AL, derivat din lanțurile ușoare de Ig λ sau κ , produse prin proliferarea clonală a limfocitelor B sau a plasmocitelor, se depune în rinichi la bolnavii cu mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenstrom sau limfom non-Hodgkin.

Clinic, amiloidoza renală se manifestă prin proteinurie neselectivă, adesea cu sindrom nefrotic, progresând spre fenomene de insuficiență renală cronică.

Macroscopic, rinichiul este normal ca mărime sau ușor mărit în volum, de culoare gri-palidă și are consistență fermă.

Microscopic, principalele modificări structurale observate în stadiile precoce ale bolii apar la nivelul glomerulilor. Leziunile afectează aproape toți glomerulii și variază în intensitate de la un glomerul la altul.

Primele depuneri de amiloid apar la nivelul mezangiului și subendotelial, sub forma unui material extracelular omogen, eozinofil în colorația HE, pozitiv la colorația Roșu de Congo, cu birefringență în lumina polarizată ("măr verde"). Depozitele de amiloid cresc progresiv în volum, antrenând o lărgire a spațiilor intercapilare, cu extindere de-a lungul MB capilare. Unele lumene capilare apar obliterate, altele ectaziate, cu aspect pseudoanevrismal. Cu timpul, întregul ghem capilar glomerular este transformat într-o masă eozinofilă acelulară în care amiloidul tinde să-și piardă caracterele tinctoriale față de coloranții specifici.

În stadiile avansate, tubii proximali prezintă diferite grade de atrofie și frecvenți cilindri hialini endoluminali. MB tubulară este îngroșată prin depunere de amiloid. Arterele intrarenale și arteriolele aferente glomerulare pot prezenta depuneri amiloide în grosimea peretelui. Depozite de amiloid pot fi identificate și la nivelul interstițiului.

GLOMERULONEFRITA CRONICĂ

Glomerulonefrita cronică (GNC) reprezintă stadiul final al diferitelor tipuri de glomerulopatii, în special al GSFS, GNRP, GNMP și al nefropatiei membranoase. În jur de 20% din glomerulonefritele cronice apar fără istoric de boală renală, reprezentând stadiul final al unor forme asimptomatice de glomerulonefrite, necunoscută până la apariția uremiei.

Clinic, boala se dezvoltă insidios, fiind descoperită tardiv, în stadiu de insuficiență renală cronică. Adesea afectarea renală este depistată datorită proteinuriei, HTA (care poate să domine tabloul clinic) sau retenției azotate.

Macroscopic, rinichii sunt simetric micșorați în volum și greutate, de consistență crescută, cu suprafața externă fin granulară (rinichi mic, granular). Capsula este aderentă, iar decapsularea se face cu greutate, cu rupturi ale parenchimului renal. Pe secțiune, corticala este subțiată, fără linie de demarcație față de medulară. Țesutul adipos din jurul calicelor și bazinetului este sporit. Arterele renale apar proeminente, îngroșate.

Microscopic, leziunile rinichiului sunt de un deosebit polimorfism și interesează glomerulii, tubii, vasele și interstițiul. Alături de rari glomeruli cvasinormali sau hipertrofiați compensator se găsesc glomeruli cu leziuni diverse și de intensitate variabilă, ca de exemplu: glomeruli cu scleroză incipientă a capsulei Bowman; glomeruli cu proliferarea celulelor mezangiale și simfize parieto-capilare; glomeruli cu semilune epiteliale și atrofia marcată a ghemului capilar; glomeruli complet sclerozați și hialinizați. Tubii corespunzători glomerulilor alterați sunt dispăruți sau atrofiați, iar cei care aparțin glomerulilor încă funcționali sunt hipertrofiați compensator, uneori cu cilindri hialini în lumen.

Arterele intrarenale mici și medii au pereții îngroșați, sclerozați, hialinizați și lumenul îngustat și deformat.

Interstițiul este expansionat prin fibroză și infiltrat inflamator cronic bogat.

Pe măsură ce modificările tuturor compartimentelor progresează, este dificil de stabilit natura glomerulară, tubulară, vasculară sau interstițială a leziunii primare.

Rinichiul din fazele finale ale dializei de lungă durată prezintă o serie de modificări denumite "*modificări ale dializei*". Aceste modificări includ îngroșarea intimei arteriale prin acumularea de celule musculare netede,

calcificări ale capilarelor glomerulare și ale MB tubulare, depozite extinse de cristale de oxalat de calciu în tubii renali și în interstițiu, dezvoltarea de tumori renale (adenoame, carcinoame).

Bolnavii cu glomerulonefrită cronică prezintă leziuni și la nivelul altor organe: pericardită uremică, hipertrofie ventriculară stângă, gastroenterită uremică, hiperparatiroidism secundar cu nefrocalcinoză și osteodistrofie renală, pneumonie uremică.

Evoluția GNC: în absența dializei sau a transplantului renal, boala evoluează spre deces.

NEFROPATII VASCULARE

Nefropatiile vasculare includ, alături de alte leziuni (vasculite, stenoza de arteră renală etc), modificările renale din HTA.

HTA reprezintă o stare patologică în care tensiunea arterială prezintă valori ridicate o perioadă îndelungată (>140 mmHg presiunea sistolică și >90 mmHg presiunea diastolică).

HTA poate fi **primară** (esențială, idiopatică), mecanismul de producere fiind în principal neurogen sau **secundară** unor afecțiuni endocrine, renale, vasculare etc.

Din punct de vedere evolutiv, HTA poate fi benignă sau malignă.

HTA benignă are o evoluție îndelungată. Leziunile renale nu sunt obligatoriu prezente, iar insuficiența renală lipsește de obicei.

HTA malignă (accelerată) reprezintă o afecțiune severă, care duce la deces în câțiva ani. Se caracterizează prin: presiune diastolică >140 mmHg, modificări vasculare retiniene, edem papilar, alterarea funcției renale. Ca atare, leziunile renale sunt întotdeauna prezente, iar fenomenele de insuficiență renală apar, cel puțin în faza terminală a bolii.

Modificările renale din HTA corespund stadiului benign și malign, realizând nefroangioscleroza benignă și nefroangioscleroza malignă.

NEFROANGIOSCLEROZA BENIGNĂ (NEFROSCLEROZA HIPERTENSIVĂ TIPICĂ)

Leziunile renale sunt cauzate de ischemia produsă prin leziunile vasculare de ATS și arterioloscleroză. O forma ușoară de nefroangioscleroză benignă se identifică autopsic la pacienții cu vârsta peste 60 de ani. Severitatea leziunilor renale crește în prezența HTA și a DZ.

Clinic, de regulă nu există anomalii evidente ale funcției renale, ci doar modificări subtile (pierderea capacității de concentrare a urinei sau scăderea ratei de filtrare glomerulară). Un număr redus de pacienți cu HTA benignă dezvoltă insuficiență renală cronică.

Macroscopic, rinichii sunt simetric afectați, mai mici decât în mod normal (cântărind în jur de 110-130 g fiecare), cu suprafața inițial netedă, apoi fin granulară, ca urmare a dispariției unor glomeruli renali și a hipertrofierii tubilor funcționali. Ocazional sunt prezente cicatrici grosolane. Pe secțiune, corticala rinichiului este subțiată.

Microscopic, modificarea primară o constituie îngustarea lumenului arterelor mici și arteriolelor, prin îngroșarea peretelui acestora.

Arterele interlobulare și arcuate prezintă o leziune caracteristică care constă în îngroșarea fibroasă a intimei, dedublarea laminei elastice, hipertrofia mediei, cu îngustarea consecutivă a lumenului. Această leziune, denumită **hiperplazie fibroelastică**, însoțește arteriolohialinoza și crește în intensitate odată cu înaintarea în vârstă și în prezența HTA.

Arterele mici și arteriolele prezintă îngroșarea hialină a întregului perete, de aspect omogen, eozinofil – **arterioscleroză hialină**. Leziunea se extinde de la arteriolele aferente la capilarele glomerulare care apar îngroșate, iar cu timpul se produce hialinizarea întregului ghem capilar.

Modificările glomerulare variază considerabil de la caz la caz. Unii glomeruli apar normali, iar alții prezintă modificări ischemice. Inițial, capilarele glomerulare sunt modificate prin îngroșarea, cudarea și colapsul MBG, apoi se reduce treptat numărul de celule din glomeruli, se depune collagen în spațiul Bowman, apare fibroza periglomerulară și scleroza completă a unor glomeruli.

Tubii corespunzători glomerulilor ischemiați prezintă diferite grade de atrofie, până la completa lor dispariție. În alte zone, tubii apar hipertrofiați compensator. Ariile de glomeruli sclerozați cu tubii corespunzători atrofici tind să se aglomereze în mici focare dispuse subcapsular, adiacent unor focare fără modificări semnificative ale glomerulilor și tubilor, explicând astfel aspectul microgranular al corticalei renale.

Țesutul interstițial prezintă, în zonele cu atrofie tubulară, o fibroză fină și infiltrat inflamator limfoplasmocitar.

Caracterul în focare al leziunilor stă la baza discreției semnelor clinice de afectare renală cu instalarea, foarte rar, a insuficienței renale cronice. De obicei, bolnavii sucombă prin accidente cerebro-vasculare, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență coronariană.

NEFROANGIOSCLEROZA MALIGNĂ (NEFROPATIA HIPERTENSIVĂ MALIGNĂ)

Este o boală renală care apare în cursul fazei maligne sau accelerate a HTA. Frecvent se supraadaugă unei HTA esențiale benigne (50% dintre pacienți) sau unei boli renale cronice (glomerulonefrită sau nefropatie de reflux). În forma pură afectează tinerii, mai frecvent bărbații de culoare.

Clinic, boala afectează cu predilecție bărbații în jurul vârstei de 40 de ani, care prezintă cefalee, amețeli, grețuri, vărsături, tulburări vizuale (scotoame) sau chiar encefalopatie. Hematuria și proteinuria sunt frecvente, cu deteriorarea progresivă a funcției renale. În jur de 90% din decese sunt cauzate de uremie, restul de 10% fiind determinate de hemoragia cerebrală și de insuficiența cardiacă.

Macroscopic, rinichii au dimensiuni normale sau reduse (în funcție de existența și durata HTA benigne preexistente), suprafața netedă sau fin granulară, cu hemoragii mici, peteșiale consecutive ruperii arteriolelor și capilarelor glomerulare. Uneori se identifică infarcte corticale de dimensiuni reduse.

Microscopic, aspectul cel mai semnificativ îl constituie necroza fibrinoidă și tromboza lumenului arteriolelor aferente glomerulare, leziuni care se extind uneori și la ghemul capilar glomerular. În vecinătatea focarelor de necroză fibrinoidă glomerulară se remarcă un infiltrat de polimorfonucleare neutrofile, proliferarea celulelor endoteliale și a celulelor extracapilare, cu formare de semilune epiteliale. Alături de glomeruli cu leziuni active, proliferativ-necrotice se găsesc glomeruli sclerozializați și glomeruli cu aspect normal sau cu discrete îngroșări ale MBG.

Focarele de necroză fibrinoidă, sub forma materialului granular, eozinofil, pot fi decelate și la nivelul arterelor interlobulare și arcuate. Uneori, în grosimea peretelui arteriolar cu necroză fibrinoidă se găsesc infiltrate de polimorfonucleare și mononucleare, realizând aspectul de "**arteriolită necrotizantă**". La nivelul arterelor interlobulare și a arteriolelor mari apare o îngroșare a intimei, produsă prin proliferarea concentrică a celulelor musculare netede și sporirea fibrelor de colagen dispuse în straturi concentrice, cu aspect în "foi de ceapă", realizând "arterioscleroza hiperplazică". Lumenul acestor vase este redus până la obliterare.

Modificările tubulare sunt foarte pronunțate. Țesutul interstițial este sediul unei fibroze fine și a unui infiltrat inflamator cronic și granulocitar dispus adesea subcapsular.

NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIȚIALE

Nefropatiile tubulo-interstițiale reprezintă un grup de boli ale rinichiului în care alterările morfologice și funcționale interesează primar interstițiul și tubii renali, glomerulii fiind cruțați sau afectați tardiv în evoluția bolii. În majoritatea cazurilor de nefropatii tubulo-interstițiale cauzate de infecții este afectat și pelvisul renal, de unde și denumirea de pielonefrite (PN) (*pyelo* – pelvis). Termenul de nefrită interstițială, acută sau cronică, este

rezervat cazurilor de nefropatii tubulo-interstițiale non-bacteriene de etiologie extrem de diversă (Tabel 5).

Tabel 5. Etiologia nefritelor interstițiale acute și cronice.

Nefrite interstițiale acute	Nefrite interstițiale cronice
<p>Induse de medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alergice - toxice - idiopatice. <p>Mediate imun:</p> <ul style="list-style-type: none"> - boala anti-membrană bazală tubulară - depozite de complexe imune - mediate de limfocitele T (sarcoidoza, idiopatice). <p>Asociate infecțiilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reactive (virale, bacteriene) - directe (infecții virale, cu leptospire, ricketsii, mycobacterii). <p>Ereditare și metabolice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - formare de cristale - mediate de paraproteine - induse de toxine - ereditare. <p>Induse de radiații</p> <p>Idiopatic</p>	<p>Obstrucția*</p> <p>Refluxul*</p> <p>Sindromul Sjögren</p> <p>Medicamente (litiul, antiinflamatoarele nesteroidiene)</p> <p>Nefropatia balcanică</p> <p>Radiațiile</p> <p>Nefronoftizia juvenilă</p> <p>Familiale</p>

* de obicei în asociere cu o componentă infecțioasă (După Damijanov și Linder, 1996).

PIELONEFRITELE

PN sunt inflamații tubulo-interstițiale cu afectarea concomitentă a structurilor pielo-caliceale.

PN pot avea un caracter acut sau cronic, cu interesarea unuia sau a ambilor rinichi.

Pielonefrita acută (PNA)

Este produsă de infecții bacteriene propagate fie pe cale hematogenă, în cursul unor septicemii sau bacteriemii, fie pe cale ascendentă, având ca punct de plecare o cistită asociată cu reflux vezico-ureteral.

Microorganismele incriminate în producerea pielonefritelor acute sunt: *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Streptococcus faecalis*, stafilococi, fungi etc.

PNA este favorizată de o serie de condiții predispozante:

- obstrucția urinară, congenitală sau dobândită;
- manevrele instrumentare la nivelul tractului urinar (cateterizări);
- refluxul vezico-ureteral;
- sarcina;
- prolapsul uterin;
- leziunile renale preexistente care produc cicatrizări intrarenale și obstrucții;
- DZ care crește susceptibilitatea la infecții și determină disfuncții neurogene ale vezicii urinare;
- imunodepresia și imunodeficiența;
- sexul și vârsta: la femei, după primul an de viață și până la 40 de ani, infecția este mai frecventă în absența obstrucției urinare, în timp ce la bărbații peste 40 de ani infecția este favorizată de obstrucția prin hiperplazie nodulară de prostată/hipertrofie benignă de prostată.

Clinic, boala debutează brusc, adesea cu fenomene de cistită (polakiurie, disurie, micțiuni imperioase), dureri lombare/în flanc, febră, stare generală influențată, alterarea funcției renale în formele severe de boală. Examenul de urină arată bacteriurie, piurie, cilindri leucocitari +/- hematurie, iar urocultura pune în evidență agentul etiologic.

Macroscopic, unul sau ambii rinichi sunt de regulă măriți în volum. În PNA produse pe cale hematogenă este afectată corticala renală la nivelul căreia se decelează microabcese. În cazul infecțiilor ascendente, bazinetul și calicele au mucoasa acoperită cu un exsudat purulent, iar în parenchimul renal apar striuri gălbui înconjugate de brâuri hemoragice, dispuse radiar, dinspre bazinet spre corticală. Prin confluarea striurilor se produc abcese în parenchimul renal. În pielonefrita acută produsă prin reflux, leziunile afectează în special polii rinichiului.

Microscopic, în fazele precoce ale bolii, infiltratul granulocitar este limitat la țesutul interstițial. Cu timpul, reacțiile inflamatorii invadează și distrug pereții tubilor, producând abcesele caracteristice. Lumenul tubular reprezintă o cale de extindere a infecției de-a lungul nefronului până în tubii colectori. Rareori glomerulii pot fi sediul unei inflamații invazive prin interesarea capsulei și a anselor capilare glomerulare. Mucoasa pielo-caliceală prezintă semnele unei inflamații acute.

Un aspect caracteristic în PNA îl constituie prezența unor zone de parenchim normal sau cvasinormal între focarele de inflamație tubulo-interstițială.

Complicațiile PNA:

- necroza papilară (papilita necrotizantă), uni sau bilaterală – mai frecventă la diabetici, la pacienții cu obstrucții de tract urinar și în cazul abuzului de analgezice; se prezintă *macroscopic* ca zone slab definite, de culoare albicioasă-gălbuie, în porțiunea apicală sau în cele două treimi distale ale piramidelor renale. *Microscopic* asociază imaginile necrozei ischemice, cu păstrarea siluetei structurilor locale și un infiltrat leucocitar situat la limita dintre țesutul necrozat și cel viabil;
- pionefroza - apare când exsudatul purulent nu se poate drena și acoperă pelvisul renal, calicele și ureterul;
- abcesele perinefretice iau naștere prin extinderea inflamației supurative, prin capsula renală, în țesutul perirenal.

PNA poate evolua spre vindecare, prin cicatrizare - cicatrici neregulate sub forma unor arii depresionate la nivelul corticalei, având drept corespondent microscopic fibroza interstițială, atrofia tubulară și infiltratul inflamator cronic. Consecutiv procesului de cicatrizare, calicele și pelvisul renal se pot deforma. Dacă se dezvoltă pe fondul obstrucției urinare, DZ sau imunodeficienței, PNA are o evoluție foarte severă, iar dacă se supraadaugă și necroza papilară, boala poate evolua spre insuficiență renală acută. O altă posibilitate evolutivă este cronicizarea, situație în care leucocitele neutrofile sunt înlocuite de celule mononucleare (macrofage, plasmocite, limfocite) și apare fibroza.

Pielonefrita cronică (PNC)

Este o boală renală în care inflamația tubulo-interstițială cronică și cicatrizările renale sunt asociate cu interesarea calicelor și pelvisului renal.

PNC reprezintă o cauză importantă a insuficienței renale cronice și răspunde de un procent de 10 - 20% din cazurile care ajung la dializă sau transplant renal.

Etiopatogenia este controversată. Se admite rolul unei PNA recidivate, cu toate că se cunosc cazuri de PNA fără tendință la cronicizare și cazuri de PNC la bolnavi fără antecedente de PNA.

În dezvoltarea PNC, un rol important revine obstrucției căilor urinare, cu stagnarea urinei și infecție consecutivă (*PNC obstructivă*). Infecția ascendentă, cu punct de plecare o cistită, conduce, în condițiile unui reflux vezico-ureteral congenital, la un reflux intrarenal al urinei infectate, cu producerea PN (*PNC asociată refluxului*).

Clinic, PNC poate evolua silențios sau se manifestă prin simptome de PNA recidivată. În momentul diagnosticului, mulți pacienți prezintă poliurie, nicturie (prin alterarea funcției tubulare), HTA, ușoară proteinurie, piurie +/- bacteriurie, fenomene de insuficiență renală cronică.

Macroscopic, rinichiul este redus în volum, difuz sau segmentar afectat, cu suprafața neregulată, cu granulații mari, inegale, iar bazinetul este îngroșat, cu mucoasa granulară sau atrofică. În cazul PN asociate refluxului, cicatricile largi, contractile afectează polii rinichiului iar calicele sunt dilatate și parenchimul suprajacent atrofiat; restul rinichiului fiind normal sau de aspect ischemic, cu suprafața granulară. În PNC obstructivă, calicele sunt difuz dilatate, cu atrofierea uniformă a parenchimului renal, eventual cu prezența calculilor. Capsula este aderentă și decapsularea se face cu greutate, cu rupturi ale parenchimului renal. În cazul afectării ambilor rinichi, intensitatea modificărilor structurale este inegală.

Microscopic, leziunile inflamatorii au o distribuție multifocală, focarele de inflamație cronică alternând cu zone de parenchim renal normal.

La nivelul acestor focare, leziunile interstițiale din corticală și medulară sunt reprezentate de fibroză difuză și infiltrat inflamator limfoplasmocitar și histiomocitar, ocazional granulocitar neutrofil și eozinofil (în condițiile unei infecții active), cu dispoziție difuză sau nodulară, uneori cu formare de foliculi limfoizi.

Glomerulii din zonele de inflamație cronică prezintă leziuni secundare: fibroze periglomerulare, scleroza parțială sau completă a ghemului de capilare, modificări secundare HTA.

Tubii sunt atrofiați, dispăruți sau hipertrofiați, dilatați. În lumenul unor tubi dilatați, tapetați de epiteliu aplatizat, se găsesc cilindri hialini ce realizează imagini pseudotiroidiene. Alți tubi conțin în lumen cilindri leucocitari.

Arterele din zonele afectate au lumenul deformat și pereții îngroșați prin scleroză intimală obliterativă sau prin hialinizare, în cazul pacienților hipertensivi.

Infiltratul inflamator cronic și fibroza interesează mucoasa caliceală și bazinetală.

O formă rară de pielonefrită cronică este **pielonefrita xantogranulomatoasă** care apare în infecția urinară cu E. Coli și Proteus, în condițiile obstrucției urinare.

Se caracterizată *macroscopic* prin prezența unor arii sau noduli mari, galben-portocalii ce mimează o tumoră, iar *microscopic* printr-un infiltrat inflamator constituit din macrofage spumoase, plasmocite, limfocite, polimorfonucleare neutrofile și ocazional celule gigante multinucleate.

Pielonefrita tuberculoasă

Tuberculoza renală apare în urma unei infecții tuberculoase diseminată hematogen, cu punct de plecare cel mai frecvent o tuberculoză pulmonară. În alte cazuri, leziunile de tuberculoză metastatică cu localizare genito-urinară (epididim, vezica urinară, trompe) pot constitui sursa unei infecții ascendente, cu afectarea rinichiului.

Tuberculoza renală se manifestă de obicei în viața adultă și poate rămâne sub o formă latentă timp de mai mulți ani.

Principalele forme anatomo-clinice sunt: miliară, nodulară, ulcero-cazeoasă, pionefroza tuberculoasă, rinichiul mastic tuberculos.

Forma miliară apare în cursul unei tuberculoze miliare generalizate. Sunt afectați ambii rinichi care au corticala presărată cu numeroși tuberculi miliari ce pot conflua și formează astfel noduli simpli.

Forma ulcero-cazeoasă debutează cu conglomerate de foliculi tuberculoși localizați la limita dintre corticală și medulară. În anumite condiții (congestie renală, suprasolicitarea funcțională a rinichiului, infecții) leziunile se extind din aproape în aproape, de-a lungul tubilor renali sau prin limfaticile locale, rezultând conglomerate tot mai mari de foliculi tuberculoși cu necroză cazeoasă. Acestea au tendința de a se extinde spre papila renală, de a se cazeifica și ramoli, cu eliminarea cazeumului în bazinet și formarea unei caverne tapetate de material cazeos. Infecția bazinetului se propagă ascendent, prin tubi, în alte zone de parenchim, cu formare de caverne multiple. În leziunile cavitare nedrenate, procesele de lichefiere a masei de cazeum, prin suprainfecții cu germeni piogeni, produc pionefroză tuberculoasă. În unele situații, cazeumul este reținut în focare ca o masă densă, gălbuie, unsuroasă care a fost asemănată cu chitul, realizând aspectul de rinichi mastic.

Clinic, PNC tuberculoasă se manifestă prin indispoziție, febră/subfebrilități, dureri lombare, disurie, piurie, hematurie și prezența de bacili tuberculoși în urină. La pielografie se observă distrucția unor papile renale. Vindecarea leziunilor de tuberculoză renală se soldează cu cicatrici fibroase retractile și deformante și/sau stenoze ureterale.

NEFROPATIILE TUBULARE

Necroza tubulară acută (NTA)/injuria acută a rinichiului este o cauză majoră a insuficienței renale acute. Clinic, insuficiența renală acută se manifestă prin oligurie severă până la anurie, tulburări electrolitice și de pH care duc la deces. Dacă bolnavul supraviețuiește, diureza reluată este masivă, dar caracterizată printr-o urină slab concentrată. Treptat, funcția renală revine la normal.

NTA poate fi ischemică și toxică (nefrotoxică).

Din punct de vedere patogenic, evenimentele decisive în NTA ischemică și nefrotoxică sunt : 1) injuria tubulară și 2) perturbarea persistentă și severă a fluxului sanguin, cu ofertă diminuată de oxigen și substanțe nutritive către celulele tubulare.

NTA ischemică se întâlnește în stări de șoc, cu prăbușiri ale TA și ischemie renală severă. Apare în: șocul sever postoperator, șocul endotoxinic din infecțiile bacteriene severe, șocul din arsurile cutanate extinse, șocul din avorturi, din hemoragiile retroplacentare și postpartum, șocul din hemoliza masivă prin transfuzii incompatibile (cu hemoglobinurie), șocul din sindromul de strivire (cu mioglobinurie), șocul după operații pe rinichi și ficat (sindrom hepato-renal).

Macroscopic, rinichiul este mărit în volum, edemațiat, palid, tumefiat. Pe secțiune, corticala este palidă, cu sufuziuni hemoragice, iar medulara apare congestionată.

Microscopic, în rinichiul de șoc apar necroze celulare cu distribuție focală în tubii proximali și în porțiunea groasă a ansei Henle, dar nu sunt cruțate nici alte segmente ale tubilor proximali și distali. În ciuda denumirii leziunii care indică moartea celulară, în biopsia renală prelevată de la pacienții cu NTA ischemică, nu se identifică aspecte de necroză extensivă, ci o varietate de leziuni de suferință tubulară: atenuarea sau dispariția marginii în perie a celulelor tubulare, cu dilatarea lumenului, decapități ale polului apical, vacuolizarea și detașarea celulelor epiteliale tubulare, cu descumarea lor în lumen. Focarele de necroză pot cuprinde uneori toată grosimea peretelui tubular, fiind deseori asociate cu rupturi ale MB tubulare (tubulorexis). În tubii distali și colectori se găsesc frecvent cilindri proteici hialini (constituiți din proteine plasmatic) și cilindri granulari pigmentari, alcătuiți din hemoglobină și mioglobină.

În interstițiu se remarcă discret edem, număr redus de limfocite, plasmocite și granulocite neutrofile, acumulare de granulocite în vasele drepte din medulară. Dacă bolnavul supraviețuiește, în faza de reluare a diurezei se remarcă aspecte de regenerare a celulelor epiteliale restante: celule aplatizate, cu citoplasmă bazofilă, nuclei hiperchromi, mitoze. Dacă în tubii contorți distali și în tubii colectori fenomenele regenerative sunt foarte intense, apar mase sincițiale (mase citoplasmatic multinucleate). Cu timpul, procesul de regenerare determină o repopulare a tubilor, iar în caz de supraviețuire nu apar leziuni reziduale.

Necroza tubulară acută nefrotoxică este consecința acțiunii directe a toxicelor asupra epitelului tubular. Este produsă de numeroase

medicamente și toxice: antibiotice (gentamicină, cefalosporină), anestezice, substanțe de contrast radiologice, agenți chimioterapici, metale grele (bismut, mercur, uraniu), solvenți organici (tetraclorura de carbon, alcool metilic, etilenglicol), ciuperci, insecticide, venin.

Microscopic apar necroze extinse ale epitelului tubular. Tubul contort proximal reprezintă segmentul cel mai afectat. Nu se produc rupturi ale MB tubulare, ceea ce ușurează considerabil procesul de regenerare și vindecare. Se menționează o anumită particularitate și selectivitate în localizarea leziunilor la nivelul sistemului tubular, în funcție de substanța toxică în cauză.

În ambele tipuri de necroză tubulară acută glomerulii nu sunt afectați. Uneori se depune material proteic în capsula Bowman sau au loc transformări cuboidale ale epitelului capsulei Bowman.

REJETUL TRANSPLANTULUI RENAL

Transplantul renal reprezintă tratamentul de elecție pentru cea mai mare parte a bolnavilor cu insuficiență renală. Progresele înregistrate în ultimii ani în terapia imunosupresoare creează condiții de reușită în multe dintre aceste cazuri.

Se consideră că în rinichi există mai multe mecanisme umorale și celulare implicate în rejetul alogrefei. Există două grupe majore de antigeni tisulari care sunt principalii determinanți ai activității imune împotriva rinichiului transplantat:

- incompatibilitatea antigenilor de grup sanguin ABO, prin intermediul anticorpilor circulanți preformați, determină rejetul supraacut;
- incompatibilitatea antigenilor HLA, exprimate de majoritatea membranelor celulare, determină rejetul acut sau cronic.

Rejetul supraacut

Se poate produce la câteva minute după revascularizare și poate fi evident chiar intraoperator, prin cianoza și scăderea turgorului grefei. Activarea complementului atrage neutrofile, ale căror efecte citotoxice determină tumefierea celulelor endoteliale. Acumularea neutrofilelor în capilarele glomerulare reprezintă un semn al ireversibilității procesului. Alterările celulelor endoteliale sunt urmate de formarea de trombi fibrino-trombocitari. Vasospasmul, observat și în arterele mici, contribuie la accentuarea alterărilor.

Rejetul acut

Se produce în primele săptămâni sau luni după transplant și debutează brusc, cu oligurie, azotemie, febră și durere localizată în zona grefei.

Sensibilizarea primitorului la antigenii grefei determină reacții celulare – mediate sau / și anticorp – dependente. Astfel, în cadrul rejetului acut, putem diferenția:

- rejetul celular, mediat predominant de celulele T, care se caracterizează prin edem interstițial, congestie capilară peritubulară și infiltrat inflamator, la început constituit din limfocite T imature, apoi și din limfocite mici, macrofage și plasmocite; infiltratul este inițial focal, concentrat în jurul capilarelor peritubulare, dar ulterior infiltrază tubii, determinând distrucția lor;
- rejetul vascular, determinat de acțiunea anticorpilor asupra endoteliului vascular, se caracterizează prin alterări ale arterelor mici și arteriolelor; într-o primă fază se constată tumefieri și vacuolizări ale celulelor endoteliale, cu acumulare subendotelială de lichid și infiltrat mononuclear; în evoluție se constată acumularea de fibrină și proliferarea evidentă a intimei; trombii asociați acestor leziuni sunt de obicei mici și neocluzivi, dar se pot extinde când lumenul este îngustat; în cazul progresiei leziunilor se constată necroza ischemică a unor anse capilare glomerulare.

Rejetul cronic

Devine evident clinic după o perioadă mai îndelungată (luni, ani), prin apariția progresivă a azotemiei, oliguriei și HTA.

Rejetul cronic implică afectarea vaselor arteriale sau a glomerulilor dar, în majoritatea cazurilor, pot coexista ambele tipuri de alterări. În toate cazurile se observă scleroză interstițială și atrofie tubulară, dar infiltratul inflamator este deseori discret:

- rejetul cronic vascular afectează o mare parte a vaselor arteriale, de la arteriole la artera renală; se observă îngroșarea marcată a intimei prin proliferarea celulelor stromale și depunere de matrice; infiltratul inflamator din peretele vascular este mai puțin intens decât cel din rejetul acut vascular; uneori pot fi observate celule spumoase și fragmentări ale limitantei elastice interne;
- glomerulopatia cronică post – transplant se caracterizează prin necroza ischemică segmentară a capilarelor unor glomeruli izolați; alți glomeruli sunt măriți în volum și prezintă leziuni difuze, cu lărgirea și scleroza mezangiului și îngroșarea spațiului subendotelial; în unele cazuri se observă glomeruloscleroză extinsă și hipocelularitate glomerulară.

Recidivarea bolii renale după transplantul renal

Cele mai frecvente recurențe ale bolii renale în alogrefă se înregistrează pentru glomerulonefrite. Leziunile cel mai des recidivante sunt

boala cu depozite dense și nefropatia diabetică. Recidivele sunt mai puțin frecvente în cazul glomerulosclerozei focale și segmentare și al nefropatiei membranoase. Surprinzător, rareori au fost raportate recurențe ale nefritei lupice.

TUMORILE RENALE

TUMORILE BENIGNE ale rinichiului sunt rare și, cu mici excepții, nu ridică probleme din punct de vedere clinic. Cele mai comune tumori benigne sunt: adenomul, oncocitomul, angiomiolipomul, fibromul, lipomul, hemangiomul, nefromul chistic, nefromul mezoblastic.

Tabel 6. Clasificarea tumorilor renale ale adultului.

Tumori benigne	Tumori maligne
<i>Epiteliale</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - oncocitomul - adenomul papilar 	<ul style="list-style-type: none"> - carcinoame cu celule renale <ul style="list-style-type: none"> – carcinomul cu celule clare – carcinomul papilar – carcinomul cu celule cromofobe – carcinomul de ducte colectoare – carcinomul tubulo-chistic – carcinomul neclasificat – carcinomul asociat bolii polichistice dobândite – carcinoamele asociate translocațiilor - carcinoame cu punct de plecare uroteliul
<i>Non-epiteliale</i>	
- angiomiolipomul	- leiomiiosarcomul
- fibromul medular	- angiosarcomul
- tumora cu celule juxtaglomerulare	- rabdomiosarcomul
- hemangiomul	- osteosarcomul
- lipomul	- sarcomul sinovial
- leiomiomul	- sarcomul Ewing
- limfangiomul	- tumora fibroasă solitară.

Adenomul papilar renal este o tumoră frecvent întâlnită la autopsia pacienților în vârstă (40% din pacienții peste 70 de ani). Se dezvoltă în

corticala renală ca o formațiune bine circumscrisă, gălbuie-gri, cu dimensiuni sub 1,5 cm. *Microscopic* are o arhitectură papilară sau tubulo-papilară, mai rar cu dispunere în cordoane sau plaje a celulelor tumorale.

Oncocitomul renal reprezintă aprox. 5-15% din tumorile renale rezecate. Tumora ia naștere din epitelul tubilor renali distali și se prezintă *macroscopic* ca o masă tumorală circumscrisă, de dimensiuni variate, brun-cafenie, cu cicatrice centrală stelată în cazul tumorilor mari, iar *microscopic* este alcătuită din celule dispuse în cuiburi și insule. Celulele sunt uniforme, au citoplasmă bogată, eozinofilă, granulară (cu numeroase mitocondrii) și nuclei rotunzi, relativ egali.

Angiomiolipomul, cea mai frecventă tumoră mezenchimală a rinichiului, este o tumoră circumscrisă, dar neîncapsulată, boselată, de culoare galbenă, constituită dintr-un amestec de vase sanguine cu perete gros, fibre musculare netede și țesut adipos. Este asociată cu risc de hemoragie spontană. Se întâlnește frecvent la pacienții cu scleroză tuberoasă, situație în care tumora este de obicei asimptomatică, de dimensiuni reduse, multicentrică și bilaterală.

Fibromul medular (tumora renomedulară cu celule interstițiale) apare ca un nodul mic (sub 1 cm diametru), gri-albicios, localizat în medulară și este compus din celule fuziforme incluse într-o stromă bazofilă laxă.

Tumora cu celule juxtaglomerulare (reninomul) ia naștere din celulele aparatului juxtaglomerular fiind diagnosticată la adulți tineri cu HTA.

Hemangiomul renal se dezvoltă în piramide și se manifestă clinic prin hematurie moderată sau severă. Poate fi asociat cu hemangiomatoza pielii și a altor organe.

Lipomul și leiomiomul sunt tumori cu dezvoltare subcapsulară și intrarenală, fără manifestări clinice evidente. Lipoamele perirenale se dezvoltă din țesutul adipos perirenal și sunt formate din țesut adipos matur.

Nefromul mezoblastic este o tumoră benignă congenitală sau un hamartom depistat în cursul primelor 3 luni de viață. Leziunea are dimensiuni variabile (1-15 cm), este fermă, palidă, cu aspect “în vârtejuri” pe suprafața de secțiune. *Microscopic* este compusă din celule de tip fibroblastic sau miofibroblastic, care se întrepătrund cu elementele parenchimului renal.

TUMORILE MALIGNE ale rinichiului sunt, în marea lor majoritate, de origine epitelială.

Cea mai comună tumoră renală malignă a adultului este carcinomul cu celule renale, iar a copilului, tumora Wilms.

Carcinomul cu celule renale (hipernefromul, adenocarcinomul renal, tumora Grawitz)

Reprezintă 85 - 90% din cancerele renale la adult. Este mai frecvent la bărbați, în decadele 6 - 7 de viață. Datorită culorii galbene și asemănării celulelor tumorale cu celulele clare din corticosuprarenală, s-a considerat inițial că derivă din resturi de suprarenală incluse în rinichi. S-a dovedit însă că tumora ia naștere din epiteliul tubular, fiind deci un adenocarcinom renal cu dezvoltare predominantă la nivelul corticalei renale.

Factorii de risc implicați în dezvoltarea carcinomului cu celule renale sunt: fumatul, obezitatea, HTA, nefropatia prin abuz de analgezice, factorii genetici, expunerea profesională la cadmiu, azbest, boala chistică renală dobândită. O proporție redusă de carcinoame renale sunt familiale și apar în cadrul unor sindroame, ca de exemplu:

- sindromul von Hippel – Lindau (vHL), în care pacienții dezvoltă carcinoame renale multiple bilaterale;
- carcinomul cu celule clare familial;
- carcinomul papilar ereditar, cu tumori papilare multiple, bilaterale.

Clinic, principalul simptom este hematuria macro- sau microscopică. Uneori tumora produce durere în unghiul costo-vertebral și/sau masă tumorală palpabilă la nivelul flancului. În 10% din cazuri bolnavii prezintă sindroame paraneoplazice (febră, policitemie, hipercalcemie, HTA, sindrom Cushing, eozinofilie, reacție leucemoidă, amiloidoză). Până la 1/3 din pacienți au metastaze în momentul diagnosticului.

Macroscopic, tumora, de obicei unică, se poate dezvolta în orice porțiune a rinichiului, mai frecvent la polul superior. Apare ca o masă de dimensiuni variabile (1-15 cm), rotunjită sau lobulată, care proemină pe suprafața rinichiului și este bine demarcată sau invadează țesuturile adiacente. Pe suprafața de secțiune prezintă un aspect solid +/- chistic, o culoare galben-portocalie +/- arii gri-albicioase sau brune, zone hemoragice, necrotice. Dă falsa impresie de încapsulare prin comprimarea țesutului renal învecinat. O caracteristică a tumorii este tendința de invadare a venei renale și, prin producerea unei coloane solide de celule tumorale în acest vas, se extinde în vena cavă inferioară, dând apoi metastaze pulmonare și osoase.

Factori histologici și genetici stau la baza clasificării carcinoamelor cu celule renale în diverse subtipuri tumorale:

- **carcinomul cu celule clare** este cel mai comun subtip; celulele tumorale au citoplasma clară (bogată în lipide și glicogen care se dizolvă în cursul procesării prin includere la parafină) sau eozinofilă, granulară (cantități reduse de lipide și glicogen și numeroase mitocondrii), nuclei mici, rotunzi, cu mitoze rare; există forme cu pleomorfism nuclear marcat și activitate mitotică evidentă; celulele tumorale au o dispoziție tubulară, alveolară,

chistică, în travee și cordoane, separate prin septuri conjunctive subțiri, bogat vascularizate;

- **carcinomul papilar** este adesea multifocal și bilateral și, similar carcinomului cu celule clare, apare în formă sporadică sau familială; *macroscopic* are o culoare gri-brună sau albicioasă (conținut redus de lipide), prezintă arii de necroză, hemoragie, degenerare chistică; *microscopic*, structurile papilare cu ax fibrovascular, în care pot fi decelate celule xantomatoase sau corpi psamomatoși, sunt tapetate de celule cubice sau columnare cu citoplasma bazofilă, eozinofilă sau clară;
- **carcinomul cu celule cromofobe**, o variantă mai rară de carcinom cu celule renale care ia naștere din celulele intercalate ale tubilor colectorii, se prezintă *macroscopic* ca o tumoră de culoare bej-brună, iar *microscopic* are ca particularitate caracterul spumos al citoplasmei celulelor tumorale, membrane celulare proeminente, aspectul stafidit al nucleilor, un halou perinuclear de citoplasmă clarefiată;
- **carcinomul de ducte colectoare**, o variantă de carcinom renal agresiv, este constituit din ducte neregulate tapetate de celule marcat atipice;
- **carcinomul sarcomatoid**, în care celulele tumorale imită celulele din sarcoame, reprezintă un model de creștere posibil întâlnit în toate subtipurile descrise anterior.

Cei mai importanți factori de prognostic sunt stadiul tumorii, gradul tumoral și prezența necrozei tumorale. Sistemul Fuhrman, cu 4 grade (1-4), care ia în considerare doar caracteristicile nucleilor (dimensiunea, conturul și prezența nucleolilor proeminenți) este unul dintre sistemele de gradare a carcinoamelor cu celule renale, exceptând carcinomul cu celule cromofobe. Din 2016, OMS/ISUP (Societatea Internațională de Patologie Urologică) a introdus un nou sistem de gradare (gradul nucleolar), tot cu 4 grade, care ia în considerare aspectele nucleolare/nucleare.

Carcinoamele renale au tendința de a metastaza înainte de a determina simptome și semne locale. Cel mai frecvent metastazează în limfonodulii regionali, plămâni, oase, ficat, pleură, suprarenale, cord, creier. În 10 -15% din cazuri apar metastaze contralaterale. Nefrectomia totală sau parțială reprezintă opțiunea terapeutică optimă.

Tumorile renale cu punct de plecare uroteliul pelvisului renal, care constituie sub 10% din tumorile renale primare, sunt reprezentate de papiloame, carcinoame uroteliale și mai rar de carcinoame scuamoase sau de alte subtipuri. Clinic, determină hematurie, hidronefroză, durere în flanc.

Aspectele microscopice sunt identice cu cele ale tumorilor omologe cu origine în vezica urinară (vezi tumorile căilor urinare).

Tumora Wilms (nefroblastomul, tumora mixtă renală, adenosarcomul)

Este o tumoră cu grad înalt de malignitate, mai frecventă la grupa de vârstă 2 - 4 ani, reprezentând 30% din tumorile maligne ale copilului. Tumora derivă din resturi nefrogenice și se asociază cu deleția brațului scurt al cromozomului 11.

Macroscopic este o tumoră unilaterală, foarte rar bilaterală, voluminoasă, bine circumscrisă, de obicei cu o pseudocapsulă la periferie. Pe secțiune are aspect pestriț, lobulat, cu arii moi, mixomatoase, zone solide, de culoare gri, alcătuite din țesut cartilaginos hialin și arii de necroză și hemoragie. Tumora invadează frecvent capsula renală, țesutul perirenal și vena renală.

Microscopic are un aspect mixt, mezenchimo – epitelial: arii de blastem renal (celule mici întunecate, cu mitoze frecvente), o componentă epitelială în care se schițează tubi sau glomeruli, stromă mixoidă laxă, cu celule fuziforme de tip fibroblastic +/- arii de țesut cartilaginos, osteoid, adipos, muscular striat. *Anaplazia nucleară* (nuclei mari, hiperchromi, mitoze multipolare) este criteriul care realizează clasificarea în tumori cu histologie favorabilă sau nefavorabilă.

Prognosticul acestei tumori s-a îmbunătățit semnificativ în ultimii ani grație tratamentului multimodal (chirurgie+radioterapie+chimioterapie), cu rate de vindecare de până la 90%.

Sarcoamele renale au ca punct de plecare capsula renală sau țesutul conjunctiv din rinichi și bazinet. Cele mai frecvente tipuri de sarcoame renale la adult sunt: leiomiomasarcoamele, angiosarcoamele, rabdomiosarcoamele, și sarcomul Ewing iar la copil sarcomul cu celule clare și tumora rabdoidă.

ANOMALIILE CONGENITALE ALE RINICHIULUI

Anomaliile congenitale ale rinichiului sunt în majoritatea cazurilor consecința unor devieri sau defecte în embriogeneză. Ele sunt foarte frecvente, cele mai multe de importanță minoră, altele însă incompatibile cu viața extrauterină. Multe anomalii pot constitui factori predispozanți pentru boli dobândite ca HTA, PN, calculoza. Dintre anomaliile congenitale ale rinichiului, cele mai importante sunt:

- **Agenezia renală bilaterală**, observată la nașcuții morți, în cazuri de oligohidramnios, este incompatibilă cu viața. Se asociază cu alte anomalii majore: hipoplazia pulmonară, nas în „cioc de papagal”, bărbie retrasă, pavilioanele urechii implantate jos, mâini în formă de

cazma, anomalii reunite în cadrul sindromului Potter. În agenezie lipsesc ureterele. Embriologic este vorba de absența mugurelui ureteral a cărui creștere induce formarea tubilor derivați din metanefros.

- **Agenezia renală unilaterală** este compatibilă cu viața. Adeseori este asociată cu anomalii congenitale de cord, spina bifida sau cu alte anomalii urogenitale de partea rinichiului lipsă. Unicul rinichi este hipertrofiat compensator. Există riscul ca rinichiul unic să dezvolte tardiv GSFS, prin suprasolicitarea nefronilor.
- **Hipoplazia renală** este întâlnită mai frecvent decât agenezia și poate fi unilaterală sau bilaterală. Rinichiul hipoplazic are un volum sub 50% față de normal, fiind format din maximum 6 lobi, față de 12-14 lobi identificați în rinichii normali. Când hipoplazia este unilaterală, rinichiul contralateral prezintă hipertrofie compensatorie. Hipoplazia renală trebuie diferențiată de rinichiul mic secundar atrofiei sau cicatrizărilor.
- **Rinichiul în potcoavă** este o anomalie care rezultă din fuzionarea rinichilor, cel mai frecvent la polii inferiori, de unde și denumirea de rinichi “în potcoavă”. Istmul care unește cele două porțiuni este format fie din țesut renal, fie din țesut fibros. Bazinetul este într-o poziție anormală, deoarece rotația obișnuită a rinichiului este oprită din cauza fuzionării. Ureterele sunt mai scurte decât normal și pornesc de pe fața anterioară a rinichilor. Pacienții cu astfel de anomalii au un risc mai mare de obstrucție urinară și pielonefrită.
- **Ectopia renală** este o anomalie congenitală uni- sau bilaterală, caracterizată printr-o poziționare anormală a rinichiului (de obicei în pelvis), localizarea acestuia fiind în legătură cu vascularizația anormală.
 - **Ectopia renală simplă** rezultă din imposibilitatea rinichiului de a se "ridica" din pelvis în timpul vieții intrauterine. Fiecare ureter drenează în partea omologă a vezicii urinare.
 - În **ectopia renală încrucișată** ambii rinichi sunt situați de aceeași parte. Anomalia rezultă din tulburarea ascensionării unuia dintre rinichi care trece de partea opusă unde poate rămâne distinct sau fuzionează cu rinichiul pereche. Ureterul rinichiului ectopic se deschide în partea opusă a vezicii urinare.
- **Displazia renală multichistică** este o anomalie de dezvoltare renală asociată frecvent cu alte malformații: agenezie ureterală, atrezie ureterală, stenoză de joncțiune pielo-ureterală, stenoza uretero-vezicală. Poate fi uni sau bilaterală. Se caracterizează histologic prin prezența unor structuri tubulare incomplet diferențiate, înconjurată de

mezenchim primitiv, uneori cu prezența de elemente heterologe (cartilaj). Displazia renală poate fi uni- sau bilaterală, rinichiul afectat putând avea dimensiuni foarte reduse sau mari.

- **Chisturile renale congenitale solitare** sunt rare, de obicei unilaterale, situate mai ales la polul inferior.
- **Boala polichistică unilaterală congenitală** se caracterizează prin înlocuirea parenchimului renal cu chisturi între care mai rămâne puțin parenchim renal.
- **Boala polichistică renală transmisă autozomal-dominant (a adultului)** este o afecțiune renală bilaterală în care parenchimul renal este înlocuit printr-un număr mare de chisturi. O treime din pacienți au, pe lângă modificarea renală, chisturi hepatice, mai rar chisturi splenice sau pancreatice, aneurisme ale arterelor cerebrale, diverticuli colonici. Afectarea renală conduce la insuficiență renală cronică ce impune dializă sau transplant. Boala se manifestă clinic în jurul vârstei de 40 de ani, cu durere în flanc, mase abdominale palpabile, hematurie macroscopică intermitentă, HTA și semne de infecție urinară. Rinichii sunt marcat măriți în volum (cântăresc fiecare până la 4500g), palpabili ca mase abdominale care se extind în pelvis. Au conturul extern distorsionat prin prezența chisturilor de dimensiuni variabile (până la 5cm diametru), pline cu un conținut lichidian clar, tubulare sau hemoragic. Chisturile iau naștere prin dilatarea oricărei porțiuni a nefronului și determină modificări de atrofie ischemică a parenchimului renal restant. La aceste aspecte microscopice se adaugă modificările induse de HTA și infecții.
- **Boala polichistică renală transmisă autozomal-recesiv (a copilăriei)** se caracterizează prin afectare renală bilaterală, cu prezența de chisturi în corticală și medulară, produse prin dilatarea chistică a ductelor colectoare. Majoritatea pacienților afectați decedează în perioada perinatală datorită hipoplaziei pulmonare asociate sau imposibilității de expansiune a plămânilor cauzată de modificările rinichilor. Prin contrast cu boala polichistică transmisă autozomal-dominant, rinichii au un contur extern neted. Chisturile au dimensiuni mici, aspect fuziform, sunt dispuse radiar, perpendicular pe capsula renală, conferind rinichiului un aspect buretos.
- În **boala glomerulochistică**, rinichii au dimensiuni mari sau reduse și prezintă, histologic, dilatarea capsulei Bowman într-un număr mare de glomeruli. Ghemul capilar este distorsionat sau imatur.
- **Rinichiul cu medulara buretoasă** prezintă chisturi multiple, de dimensiuni reduse (<5 mm), la nivelul medularei renale.

- **Stenoza de joncțiune pielo-ureterală** este, de obicei, rezultatul unei malformații intrinseci a mușchiului neted din grosimea peretelui tractului urinar de la acest nivel.
- **Agenezia ureterală** este însoțită de absența rinichiului de aceeași parte.
- **Dedublarea ureterală** (duplicitatea ureterală, ureterul bifid), poate fi unilaterală sau bilaterală, parțială, atunci când ureterele se unesc înainte de a se deschide în vezica urinară, respectiv totală, când ureterele se deschid în vezica urinară prin două orificii.

MORFOPATOLOGIA BAZINETULUI, URETERULUI ȘI VEZICII URINARE

Bazinetul, ureterul și vezica urinară sunt adesea afectate în cursul aceleiași boli. Majoritatea modificărilor structurale sunt urmarea unor infecții, prezenței calculilor sau obstrucției căilor urinare.

CISTITELE

Sunt inflamații ale vezicii urinare, similare în ceea ce privește tulburările funcționale pe care le determină, dar diferite ca etiologie, morfologie și evoluție.

În etiologia cistitelor un rol esențial îl deține **infecția**: microbiană (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Stafilococcus*, *chlamydii*, *mycoplasme*), fungică (*Candida albicans*), parazitară (*Schistosoma Haematobium*), virală (adenovirusuri), **ciclofosfamida și radiațiile**.

După evoluție și natura leziunilor inflamatorii, se descriu cistite acute și cronice.

Cistitele acute au ca trăsături comune edemul, hiperemia +/ extravazate hematice și infiltratul inflamator cu neutrofile. Leziunile inflamatorii pot afecta numai mucoasa sau întregul perete vezical, îmbrăcând aspecte diferite: cistită hemoragică, supurativă, pseudomembranoasă, gangrenoasă.

Cistitele cronice pot fi produse de infecții urinare cronice, adesea secundare unor infecții ale structurilor adiacente tractului urinar. În alte cazuri sunt urmarea unor cistite acute. În cistitele cronice nespecifice, infiltratul inflamator din lamina propria este dominat de limfocite și plasmocite, este prezentă fibroza corionului și uneori sunt interesate toate straturile peretelui vezical. Cistitele cronice nespecifice îmbracă aspecte morfologice variate: ulcerativă, interstițială, foliculară, eozinofilică, emfizematoasă, calcifiantă. **Cistita interstițială** are o etiologie neelucidată, se prezintă cistosopic ca leziuni peteșiale sau ulcerative ale mucoasei

vezicale, iar *microscopic* se identifică edem, hemoragii în corion, infiltrat inflamator cronic moderat/sever, număr crescut de mastocite. **Cistita foliculară** se caracterizează morfologic prin prezența foliculilor limfoizi cu centri germinativi în corion. **Cistita eozinofilică** determină un aspect edematos, roșietic și uneori pseudotumoral al mucoasei, iar *microscopic* se caracterizează prin inflamație transmurală cu numeroase eozinofile, necroza focală a fibrelor musculare, fibroză. Cistitele granulomatoase sunt reprezentate de cistita tuberculoasă, cistita din infecția cu *Schistosoma Haematobium* și de malacoplazie. **Cistita tuberculoasă** apare ca urmare a afectării mucoasei vezicale de către bacilii din urina infectată provenită din leziuni de tuberculoză renală. Leziuni identice cu cele din cistita tuberculoasă pot apărea secundar instilațiilor cu BCG realizate la pacienți cu carcinoame uroteliale papilare sau in situ.

LITIAZA RENALĂ

Reprezintă formarea de calculi la nivelul aparatului urinar. Calculii urinari se formează prin precipitarea constituenților anorganici ai urinei pe un nucleu de material organic (glicoproteine, celule epiteliale descumate).

Precipitarea substanțelor anorganice este favorizată de o urină hiperconcentrată și suprasaturată, prin secreția excesivă a constituenților acesteia sau aport hidric redus, precum și de infecția urinară.

Calculii pot fi prezenți oriunde la nivelul căilor urinare, cele mai comune localizări fiind calicele, bazinetul și vezica urinară.

Tipuri de calculi urinari:

- Calculii de oxalat de calciu sau de oxalat și fosfat de calciu reprezintă 70%-80% din totalul calculilor urinari. Cei de oxalat de calciu sunt duri, închiși la culoare, iar cei de fosfat de calciu sunt moi și palizi.
- Calculii care conțin fosfați amoniaco-magnezieni reprezintă 10%-15% din totalul calculilor urinari. În infecțiile cu *Proteus* sau stafilococ are loc descompunerea ureei urinare cu formare de amoniac care alcalinizează urina, favorizând astfel precipitarea sărurilor. Uneori, acești calculi au dimensiuni mari, sunt ramificați și se mulează pe bazinet și calice (calculi coraliformi).
- Calculii de acid uric și urați reprezintă 5%-10% din totalul calculilor urinari și se formează la bolnavi cu gută, cu boli cu turnover celular rapid (leucemii) sau la pacienți cu pH urinar acid (pH<5,5). Sunt netezi, duri, gălbui, radiotransparenți.
- Calculii de cistină sunt rari, reprezentând 1 - 2% din calculii urinari și se formează în contextul unui pH urinar acid. Se

întâlnesc la copii cu cistinurie și se formează ca urmare a unui defect genetic în transportul renal al unor aminoacizi, incluzând cistina.

Efectele litiazei urinare:

- calculii mari tind să rămână asimptomatici o lungă perioadă de timp;
- colica renală, prin migrarea calculilor mici;
- ulceratii ale mucoasei, cu hematurie +/- metaplasie scuamoasă;
- obstrucție urinară, cu hidronefroză;
- infecții urinare (cistite, PN).

HIDRONEFROZA

Reprezintă o dilatare a bazinetului și calicelor, prin retenție de urină, cu atrofia fibroasă progresivă a parenchimului renal. Poate fi uni- sau bilaterală și asociată uneori cu dilatarea ureterului (ureterohidronefroză).

Hidronefroza este produsă prin obstrucția, parțială sau totală, a căilor urinare, de cauze congenitale sau dobândite: atrezia de uretră, stricturi uretrale, hipertrofie sau cancer de prostată, tumori și inflamații ale vezicii urinare, calculi renali, stricturi ureterale, anomalii congenitale ale tractului urinar care se însoțesc de stenoze, sarcină, tumori ale uterului și ovarului, fibroză și tumori retroperitoneale. Stricturile porțiunii uretero-bazinetale (stenozele de joncțiune pielo-ureterală) pot constitui o cauză a hidronefrozei la copil și adult. În unele cazuri, hidronefroza este urmarea tulburărilor neurogene ale vezicii urinare, consecutive unor afecțiuni ale măduvei spinării.

De cele mai multe ori, obstrucția căilor urinare este graduală, intermitentă sau incompletă. Consecutiv se produce o dilatare marcată a bazinetului și atrofia parenchimului renal. Locul obstrucției la nivelul căilor urinare influențează aspectul hidronefrozei și localizarea (uni- sau bilaterală). Obstrucția ureterală determină o hidronefroză unilaterală. Rinichiul neafectat prezintă diferite grade de hipertrofie compensatorie.

Clinic: durere în obstrucția acută; absența simptomatologiei în obstrucția unilaterală parțială; poliurie și nicturie (dovezi ale incapacității de concentrare a urinii), HTA, în obstrucția parțială bilaterală; oligurie sau anurie în obstrucția bilaterală completă.

Macroscopic, aspectul diferă în funcție de gradul hidronefrozei. În forma extremă, în care rinichiul este marcat mărit în volum (până la 20 de cm lungime), parenchimul renal apare redus la o coajă subțire care tapetează structurile dilatate.

Microscopic, în stadiile incipiente se remarcă dilatarea tubilor, urmată de atrofie și substituția fibroasă a tubilor din corticală, cu crușarea

glomerulilor. În leziunile severe, glomerulii se atrofiază și dispar, tabloul microscopic fiind dominat de fibroză. Poate fi identificat un infiltrat inflamator discret, mai marcat în cazurile complicate cu pielonefrită.

TUMORILE CĂILOR URINARE

Majoritatea tumorilor căilor urinare se dezvoltă din uroteliu (epiteliul de tranziție), localizările cele mai frecvente fiind vezica urinară, bazinetul și ureterul. Clasificarea acestor tumori a constituit obiectul a numeroase controverse deoarece limita dintre tumorile benigne și unele tumori maligne nu este extrem de clar trasată. Clasificarea OMS reunește într-un singur grup toate tumorile care au punct de plecare uroteliul (din vezica urinară, bazinet și ureter) deoarece au o histogeneză comună, iar aspectele histologice și evolutive sunt identice.

Macroscopic, tumorile cu punct de plecare uroteliul (benigne și maligne) pot îmbrăca următoarele modele/tipuri de creștere:

- leziuni papilare cu aspect polipoid, exofitic;
- leziuni non-papilare, reprezentate de creșteri sub forma unor îngroșări în placă a mucoasei sau a unor mase sesile, nodulare +/- ulcerate, fără să formeze structuri papilare bine definite.

Tumorile maligne cu origine în uroteliu pot fi unice sau multiple și se subîmpart în:

- neinvazive
- invazive.

Papilomul urotelial (sub 1% din tumorile uroteliale) reprezintă tumora benignă a uroteliului, localizată cel mai frecvent la nivelul vezicii urinare. Se prezintă, *macroscopic*, ca o formațiune papilară exofitică cu dimensiuni variabile (de regulă între 0,5 cm și 2cm) și consistență scăzută. *Microscopic*, papilomul urotelial este constituit din axe fine fibro-vasculare, tapetate de celule uroteliale aparent normale, dispuse pe 5 - 7 rânduri. Celulele tumorale reproduc arhitectura normală a uroteliului, cu stratul de celule superficiale păstrat. Există și varianta de *papilom invertit*, în care cordoanele și coloanele de celulele uroteliale anastomozate pătrund în corion. Evoluția papiloamelor uroteliale este benignă, cu recidive rare post-rezecție.

Cancerul vezicii urinare este responsabil de cca. 3% din decesele prin cancer. Vârsta medie la diagnostic este de 65 de ani, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate la pacienți cu vârste cuprinse între 50 și 80 de ani. Este mai frecvent la bărbați (F/B: 1/3) și în mediul urban. Factorii care cresc riscul apariției cancerului de vezică urinară sunt: fumatul, cistita cronică, consumul de fenacetină, expunerea profesională la 2-naftil-amină

sau benzidină, ciclofosfamida (care produce cistita hemoragică și atipii la nivelul uroteliului), iradierea, infecția cu *Schistosoma haematobium*.

Peste 90% din tumorile tractului urinar inferior sunt **carcinoame uroteliale**, cu predominanța subtipurii papilar (70%). Clasificarea ISUP (Societatea Internațională de Patologie Urologică) din 1998, adoptată de OMS în 2004, clasifică tumorile uroteliale maligne papilare în:

- carcinoame uroteliale papilare de grad jos;
- carcinoame uroteliale papilare de grad înalt.

Carcinoamele uroteliale papilare de grad jos/reduc sunt tumori papilare exofitice, extrem de rar invazive, care pot recidiva după extirpare. *Microscopic* sunt alcătuite din proiecții papilare lungi, delicate, tapetate de celule uroteliale cu atipie arhitecturală și citologică evidentă, dar redusă. Tumorile din această categorie recidivează și doar rareori devin invazive.

O proporție redusă de tumori vezicale, cu caractere histologice intermediare între papilomul urotelial și carcinomul urotelial papilar de grad redus, sunt etichetate ca **tumori uroteliale papilare cu potențial malign redus**. Tumorile din această categorie au dimensiuni mai mari decât ale papiloamelor, prezintă modificări arhitecturale și citologice mai reduse comparativ cu carcinoamele uroteliale de grad jos/reduc, pot recidiva sau progresa spre o tumoră cu grad mai crescut.

Carcinoamele uroteliale papilare de grad înalt/crescut sunt tumori papilare sau solide, uneori de dimensiuni mari, adesea invazive, cu arii de necroză în suprafață. Pleomorfismul nuclear și activitatea mitotică sunt exprimate.

Din perspectiva terapiei, carcinoamele uroteliale se clasifică în carcinoame non-musculo-invazive (Ta – tumoră non-invaziva, cu creștere papilară și T1 – tumoră care invadează doar corionul mucoasei), care beneficiază de rezecție transuretrală, BCG intravezical sau chimioterapie intravezicală) și carcinoame musculo-invazive (> T2), care invadează musculara propriei vezicală și sunt tratate prin cistectomie radicală și sau radioterapie/chimioterapie/immunoterapie.

În evoluție, carcinoamele uroteliale invazive se extind în peretele vezicii urinare, invadează prostata, veziculele seminale, ureterul și retroperitoneul, producând comunicări fistuloase cu vaginul sau rectul. Metastazează, pe cale limfatică, în limfonodulii regionali, iar pe cale hematogenă în special în ficat, plămân și oase. Stadiul tumorii (extinderea în peretele vezical/structurile vecine) reprezintă cel mai important factor de prognostic.

Carcinomul urotelial *in situ* este o leziune plană, constituită din celule cu toate caracterele de malignitate, situate strict în grosimea uroteliului, fără depășirea membranei bazale. Este considerat precursorul

carcinomului invaziv. Carcinomul *in situ* este identificat la pacienți cu tumoră vezicală (papilară sau invazivă) în antecedente sau coexistă cu o astfel de tumoră. Peste 50-75% din pacienții cu carcinom *in situ* dezvoltă un carcinom invaziv într-un interval de 5 ani de la diagnostic.

Carcinomul scuamos (epidermoid) pur reprezintă 3%-7% din carcinoamele vezicii urinare și se dezvoltă din focare de metaplazie scuamoasă a uroteliului, adesea în contextul unei schistosomiaze sau a iritației/infecției cronice a vezicii urinare. Focarele de diferențiere scuamoasă sunt întâlnite destul de frecvent în carcinoamele uroteliale. Carcinomul scuamos se prezintă ca o tumoră fungoasă sau infiltrativă, de obicei ulcerată. Gradul de diferențiere al tumorii este variabil, de la forme bine diferențiate, cu numeroase perle epiteliale, la forme slab diferențiate, cu celule gigante, fără tendință la keratinizare.

Adenocarcinomul este o formă rară de tumoră vezicală primară (sub 1% din tumorile maligne ale vezicii urinare). Această subtip tumoral se dezvoltă din resturi de uracă sau pe fondul unor leziuni de cistită glandulară. Majoritatea adenocarcinoamelor sunt invazive în momentul diagnosticului și se asociază cu un prognostic foarte rezervat. O varietate foarte rară de adenocarcinom vezical este carcinomul cu celule în "inel cu pecete".

Carcinomul neuroendocrin de vezică urinară, similar carcinomului pulmonar cu celule mici, apare în formă pură sau în combinație cu carcinomul urotelial. Este o tumoră extrem de agresivă, cu prognostic foarte rezervat.

Sarcoamele vezicii urinare se prezintă ca mase tumorale de dimensiuni mari, care proemină în lumenul vezicii și au un aspect cărnos, culoare gri-albicioasă-rozată, cu arii de hemoragie și necroză. Cea mai comună formă de sarcom al vezicii urinare la adult este leiomiosarcomul, iar la copii rhabdomiosarcomul. Rhabdomiosarcomul copilului se prezintă uneori ca protruzii polipoide ale mucoasei, similare boabelor de struguri (sarcom botrioid). *Microscopic* are aspectul rhabdomiosarcomului embrionar.

Clinic, toate tumorile vezicii urinare produc hematurie nedureroasă. Ocazional, disuria însoțește hematuria.

Prognosticul tumorilor vezicale depinde de tipul histologic al tumorii, de gradul histologic de diferențiere și de stadiul clinic în momentul diagnosticului. În general, carcinomul urotelial are un prognostic mai bun decât carcinomul scuamos. Toate carcinoamele uroteliale, indiferent de grad, au tendință la recidivă locală. De obicei, tumora recidivată are un grad mai mare de anaplazie.

V. MORFOPATOLOGIA APARATULUI GENITAL MASCULIN

PATOLOGIA TESTICULULUI

ANOMALII CONGENITALE

Criptorhidia reprezintă o condiție medicală în care testiculul nu este prezent în sacul scrotal, oprindu-se la un moment dat pe traiectul de coborâre, în timpul dezvoltării embriologice. Este cea mai frecventă patologie endocrinologică întâlnită la nou-născuții de sex masculin, cu o incidență între 1-5% la nou-născuții la termen și de până la 45% la prematuri. Frecvent, testiculul necoborât se găsește la nivel inghinal sau în abdomen.

Etiologia exactă nu se cunoaște în majoritatea cazurilor, iar în cele cunoscute este legată de:

- factori mecanici: cordon spermatic scurt, îngustarea canalului inghinal, aderențe la peritoneu;
- factori genetici: trisomia 13, dezvoltarea defectuoasă a scrotului sau a mușchiului cremasterian;
- factori hormonal: secreție scăzută de androgeni.

Macroscopic:

- criptorhidia este unilaterală în 80% din cazuri;
- testiculul necoborât are dimensiuni reduse și consistență fermă, fibroasă.

Microscopic se observă:

- atrofia progresivă a parenchimului testicular, cu pierderea graduală a celulelor germinale de la nivelul tubilor seminiferi (spermatogeneza este păstrată în aproximativ 10% din cazuri);
- membrana bazală tubulară îngroșată;
- în forme avansate se remarcă tubi hialinizați, cu puține celule Sertoli, înconjurați de o membrană bazală proeminentă;
- stromă fibro-vasculară crescută;
- celule Leydig proeminente, izolate sau în grupuri mici.

Clinic, condiția patologică este asimptomatică, descoperită la examenul fizic. Dacă nu se rezolvă chirurgical până în perioada prepubertară, prezintă risc major de:

- sterilitate (infertilitate);
- hernie inghinală;
- torsiune testiculară;

- apariție a tumorilor maligne cu celule germinale (risc de 8 ori mai mare față de populația generală), cel mai adesea de tipul seminomului și al carcinomului embrionar.

INFLAMAȚIILE TESTICULULUI ȘI EPIDIDIMULUI

Orhitele sunt inflamații, acute sau cronice, ale testiculului, asociate frecvent cu inflamații ale epididimului și numite în acest caz **orhiepididimite**.

Clasificarea orhitelor/epididimitelor/orhiepididimitelor:

- după *durată*: acute sau cronice;
- după *etiologie*: bacteriene (Neisserii, Chlamydii, Stafilococ, Streptococ, E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, Brucella, Treponema pallidum, Bacilul Koch, Actinomicete), virale (v. Urlian, v. Cocksackie, v. Varicelei, Echovirusuri), fungice (Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces), parazitare, traumatice, medicamentoase (de ex. amiodarona), idiopatice sau imune; la pacienții cu vârste sub 35 ani, cele mai frecvente microorganisme incriminate în etiologie sunt: Neisseria gonorrhoeae și Chlamydia trachomatis, iar la cei în vârstă, Escherichia coli și Pseudomonas;
- după *modalitatea de infectare*, orhitele/orhiepididimitele pot fi produse: pe calea canalului deferent, pe cale hematogenă, limfatică sau transcutanată;
- după *aspectul morfologic*, orhitele pot fi: supurative, interstițiale sau granulomatoase.

Factorii favorizanți ai orhitelor/orhiepididimitelor:

- manevre instrumentare traumatizante ale tractului urinar;
- obstrucții ale tractului urinar inferior (stricturi de uretră, hipertrofie de prostată, anomalii congenitale ale tractului genito-urinar);
- infecții urinare (uretrite, prostatite, cistite, pielonefrite);
- contacte sexuale neprotejate;
- imunodepresia/imunopresia.

Manifestări clinice în orhite/epididimite/orhiepididimite:

- durere în regiunea testiculară/scrotală/pelvină;
- tumefiere, edem, eritem, căldură locală;
- epididim tumefiat, palpabil;
- simptomele infecției inițiale (uretrită, cistită, prostatită): senzația de arsură, disurie, polachiurie, secreție uretrală, febră;

- în orhita urliană - febră, stare generală alterată, mialgii, parotidită care preced cu 3-7 zile instalarea orhitei ce se manifestă prin durere locală/în abdomenul inferior și tumefierea testiculului;
- leziunile cronice sau neinfecțioase au o simptomatologie mai estompată, care se dezvoltă gradual și durează mai mult de 6 luni;
- hidrocel reactiv.

Complicații:

- abcedare +/- fistulizare;
- cronicizarea inflamației acute;
- atrofie testiculară, cu scăderea secreției de testosteron, infertilitate.

Orhitele acute

De obicei, infecția care afectează testiculul are punctul de plecare la nivelul uretrei, prostatei sau al vezicii urinare. La pacienții activi sexual, etiologia este reprezentată în general de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* sau o bacterie coliformă.

În orhitele acute testiculul este mărit în volum, congestionat, sub tensiune, dureros, infiltrat difuz cu neutrofile. În orhita gonococică (mai frecvent orhiepididimită) reacțiile inflamatorii evoluează spre supurație, cu constituirea unui/unor abces/e. În final se produce fibroza interstițiului, cu atrofia și obliterarea tubilor seminiferi. Orhita poate complica o infecție urliană la aproximativ 20% dintre adulți, fiind rar întâlnită în copilărie și se caracterizează morfologic prin congestie, edem și infiltrat inflamator limfoplasmocitar. În forme severe de orhită urliană, se produce atrofia tubilor seminiferi și fibroză, având drept consecință sterilitatea.

Orhitele cronice sunt adesea rezultatul orhitei acute nevindecate. Morfologic se observă o inflamație cronică focală sau difuză, cu dispariția tubilor seminiferi, a celulelor Leydig și cu fibroză. Pot cauza sterilitate.

Orhitele granulomatoase nespecifice sunt boli de etiologie necunoscută, posibil autoimună, care evoluează cu tumefierea dureroasă bruscă a testiculului, însoțită de febră sau instalată insidios, cu indurația acestuia. *Clinic*, apar la bărbați de vârstă mijlocie și pot mima un proces tumoral. *Microscopic* se identifică granuloame necazeoase constituite din celule epitelioide, limfocite, plasmocite, uneori eozinofile și numeroase celule gigante multinucleate. Granuloamele se substituie treptat tubilor seminiferi.

Orhiepididimita tuberculoasă, rar întâlnită, se dezvoltă secundar unor leziuni tuberculoase cu altă localizare, diseminate hematogen sau prin propagarea, de-a lungul canalului deferent, a bacililor tuberculoși ajunși în urină de la nivelul unui focar lezional renal. Epididimul, primul segment

genital afectat, apare îngroșat, dur, ca o "creastă de coif" atașat testiculului. În grosimea sa se observă numeroși foliculi tuberculoși care se cazeifică și confluează, în final întregul organ putând fi necrozat cazeos. Infecția se extinde adeseori și la testicul, la nivelul căruia pot fi observați foliculi tuberculoși la periferia unor arii de necroză de cazeificare. Canalul deferent, constant afectat, prezintă îngroșări nodulare (deferentită tuberculoasă). În stadiile finale, leziunile se vindecă prin fibroză.

Granulomul spermatic este o leziune inflamatorie determinată de prezența spermatozoizilor în interstițiu, în contextul unui traumatism, al unei inflamații sau a desfacerii unei ligaturi post-vasectomie. *Macroscopic* se prezintă ca un nodul de dimensiuni reduse, ferm, albicios-gălbui. *Microscopic*, granulomul prezintă în porțiunea centrală resturi necrotice și spermatozoizi. În leziunile avansate se identifică, la periferia leziunii, o proliferare fibroblastică și aspecte de degenerare hialină.

TUMORILE TESTICULULUI

Tumorile testiculare reprezintă cea mai frecventă cauză de creștere în volum nedureroasă a testiculului. Cancerul testicular are o incidență de 2-9 cazuri/100.000 bărbați, reprezentând 1%-3% din tumorile maligne ale bărbatului și aproximativ 30% din tumorile maligne ale acestora la grupa de vârstă 20 - 34 de ani. Incidența acestor tumori este mai mare la pacienții cu criptorhidie (testicol ectopic/necoborât în scrot) sau cu disgenezii gonadale.

Majoritatea tumorilor testiculare (90%-95% din cazuri) sunt neoplazii maligne cu celule germinale. De o importanță crucială pentru managementul tumorilor testiculare cu celule germinale este determinarea nivelului seric al unor markeri tumorali: AFP (alfa - fetoproteina), β -hCG (gonadotropina corionică umană) și LDH (dehidrogenaza lactică), primii doi markeri fiind decelați, în principal, în tumorile cu celule germinale non-seminomatoase.

Cea mai importantă clasificare a tumorilor testiculare (după OMS 2016) le împarte în 3 grupuri principale: *tumori cu celule germinale*, *tumori ale cordoanelor sexuale/stromei gonadale* și *tumori mixte* (vezi Tabel 7).

TUMORILE TESTICULARE CU CELULE GERMINALE

Tumorile testiculare cu celule germinale sunt clasificate în două tipuri principale: **seminomatoase** (având ca și corespondent disgerminomul ovarian la femei) și **non-seminomatoase**. În 60% din cazuri aceste tumori sunt reprezentate de un singur subtip histologic (tumori pure), în timp ce în 40% din cazuri tumora testiculară este alcătuită dintr-un amestec de tipuri histologice, în cadrul **tumorilor mixte cu celule germinale**. Majoritatea

tumorilor cu celule germinale sunt precedate de un stadiu preinvaziv, in situ, cunoscut sub denumirea de neoplazie cu celule germinale in situ (*Germ Cell Neoplasia In Situ* - GCNIS). Tumora de sac Yolk (forma prepubertară) și teratomul copilului, precum și tumora spermatocitară se dezvoltă în absența unui stadiu preinvaziv. Mai rar pot fi întâlnite la nivelul testiculului tumori non-germinale, reprezentate de tumori ale cordoanelor sexuale/stromei gonadale (tumori cu celule Leydig, cu celule Sertoli etc), cu evoluție de regulă benignă, tumori mixte, cu celule germinale și elemente de cordoane sexuale/stromă gonadală, tumori ale *rete testis* și ale structurilor paratesticulare, limfoame, metastaze.

1. Tumori cu celule germinale
Tumori derivate din GCNIS (<i>Germ Cell Neoplasia In Situ - Neoplazia cu celule germinale in Situ</i>)
<i>Tumori cu histologie pură</i>
• Seminom
• Carcinom embrionar*
• Tumora de sac Yolk (forma postpubertară)*
• Teratom (forma postpubertară)*
• Coriocarcinom*
<i>Tumori mixte cu celule germinale</i>
Tumori nederivate din GCNIS
• Tumora spermatocitară
• Tumora de sac Yolk (forma prepubertară)*
• Teratom (forma prepubertară)*
2. Tumori ale cordoanelor sexuale/stromei gonadale
3. Tumori mixte, cu celule germinale și elemente ale cordoanelor sexuale
4. Alte tumori rare/secundare

Tabel 7. Principalele tipuri de tumori testiculare (După OMS, 2016)

* Tumori non-seminomatoase

Tumorile testiculare seminomatoase

Seminomul clasic este cea mai frecventă tumoră testiculară (35-45% din tumorile testiculare). Apare la bărbați cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani (vârf de incidență în jurul vârstei de 40 de ani) și evoluează relativ favorabil comparativ cu alte cancere, fiind radiosensibil.

Macroscopic apare ca o tumoră unilaterală circumscrisă, cu contur neted sau lobulat, fermă, gri - albicioasă omogenă sau cu zone restrânse gălbui-opace de necroză pe suprafața de secțiune. Rareori invadează tunică

vaginală și rămâne mult timp localizată. Adesea are dimensiuni mari, dar forma testiculului este în general păstrată. Metastazează tardiv în limfonodulii regionali.

Microscopic, în forma tipică de prezentare, neoplasmul este constituit din lobuli cu celule mari (15 μ -25 μ m) uniforme, rotunde sau poligonale, limite bine conturate, separați prin septuri conjunctivo-vasculare subțiri, infiltrate cu limfocite mici și uneori cu granuloame inflamatorii. Nucleii celulelor tumorale, localizați central, sunt rotunzi, veziculoși, cu cromatina fin dispersată și unul sau mai mulți nucleoli proeminenți, activitate mitotică variabilă, în general redusă. Citoplasma celulelor tumorale este abundentă și clară, datorită conținutului de glicogen. IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru PLAP (Fosfataza alcalină placentară), CD117 (c-kit) și D2-40 (podoplanin) și lipsite de reactivitate pentru CK și AFP.

Tumora spermatică este o tumoră rară, distinctă clinicomorfologic față de seminomul clasic. Afectează pacienți mai în vârstă și nu metastazează decât în mod cu totul excepțional. *Macroscopic* se prezintă ca o masă tumorală mare, multinodulară, relativ omogenă, gri-albicioasă, cu consistență în general scăzută +/- arii de necroză și hemoragie. *Microscopic*, tumora nu se asociază cu GCNIS, este alcătuită dintr-o mixtură de celule de dimensiuni mici, medii și mari/gigante (uni- sau multinucleate), cu citoplasmă eozinofilă, mitoze frecvente, iar stroma nu prezintă infiltratul limfocitar și reacția granulomatoasă observate în seminomul clasic. IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru CD117 și lipsite de reactivitate pentru PLAP, CK, β hCG și AFP.

Prognosticul este foarte bun comparativ cu forma clasică de seminom, tumora are o rată lentă de creștere și metastazează extrem de rar.

Tumorile testiculare non-seminomatoase

Sunt, în general, tumori de dimensiuni reduse, asimptomatice, dar care evoluează frecvent cu metastaze timpurii, produse pe cale hematogenă. Sunt tumori radiorezistente, cu prognostic mai rezervat.

Carcinomul embrionar nu se dezvoltă, de regulă, înainte de pubertate. Incidența sa maximă se situează între 20 și 35 de ani. Tumora, cu creștere rapidă și invazivă, are de obicei dimensiuni mici, este slab demarcată, moale, galben-palidă sau gri-albicioasă ori brună, cu zone de necroză și hemoragie. Celulele tumorale, dispuse în plaje compacte, glande, alveole, tubi sau structuri papilare sunt mari, pleomorfe, cu limite celulare indistincte, citoplasmă bazofilă, nucleii mari, pleomorfi, aglomerați, suprapuși, cu cromatina grosolană, nucleoli proeminenți, mitoze frecvente. IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru CD30, OCT 3/4, SOX2 și lipsite

de reactivitate pentru AFP și β hCG. Spre deosebire de seminom, această tumoră nu este radiosensibilă și răspunde bine la chimioterapie.

Tumora de sac Yolk (tumora de sinus endodermal) este cea mai frecventă tumoră testiculară a copilului sub 4 ani, iar la adult apare adesea în combinație cu alte tipuri de tumori cu celule germinale, în cadrul tumorilor mixte cu celule germinale. *Macroscopic*, tumorile din această categorie sunt mari, au consistență în general scăzută, aspect mucoid uneori și prezintă adesea arii de necroză și hemoragie. *Microscopic* sunt constituite din celule epiteliale cubice sau columnare, cu citoplasmă vacuolară, dispuse în plaje solide, glande, papile, structuri microchistice și/sau macrochistice. Un aspect distinctiv îl reprezintă corpii Schiller-Duval, elemente similare glomerulilor primitivi - și globulele hialine situate intra- sau extracelular. Celulele tumorale sunt de regulă pozitive pentru AFP (adesea focal), panCK și Glypican 3 și negative pentru CD30 și β hCG.

Coriocarcinomul se întâlnește foarte rar ca formă pură de tumoră testiculară, de obicei în a 2-a decadă de viață și prezintă un grad crescut de malignitate. Adeseori tumora este metastazată în momentul diagnosticului. *Macroscopic*, frecvent este de dimensiuni mici, consistență redusă, arii de necroză și hemoragie. *Microscopic* se caracterizează prin prezența unei populații celulare duble (citotrofoblast - celule mononucleare și sincițiotrofoblast - celule multinucleate) și a ariilor extinse de necroză și hemoragie. IHC, celulele sincițiotrofoblastice sunt pozitive pentru β hCG.

Teratoamele testiculare prezintă o mare varietate structurală de la un caz la altul și chiar în diferite părți ale aceleiași tumori. *Macroscopic* se prezintă ca tumori nodulare sau neregulate, de dimensiuni moderate, cu structură solidă, chistică sau mixtă (solidă și chistică), de culoare gri-cafenie, uneori cu arii mucoide sau gelatinoase, zone cartilagineoase gri-translucide, ferme sau porțiuni dure, osoase. *Microscopic* sunt constituite, de obicei, dintr-un amestec dezordonat de țesuturi aparținând tuturor celor trei foiețe embrionare. Rareori pot fi prezente arii de transformare malignă de tip somatic (carcinom scuamos, adenocarcinom, sarcom etc). Indiferent de structura lor, aproape toate teratoamele testiculare ale adultului au evoluție malignă, în timp ce la copii teratoamele pure evoluează de regulă benign, astfel încât la aceștia orhiectomia realizează cura tumorii. Teratoamele cu transformare malignă de tip somatic au un prognostic rezervat.

Tumorile mixte cu celule germinale combină, în proporții variate, aspectele histologice descrise anterior (de exemplu: teratom + carcinom embrionar + tumora de sac Yolk). Prognosticul și evoluția acestor tumori sunt imprimate de componenta mai agresivă.

Tumorile cordoanelor sexuale/stromei gonadale, reprezentate de tumori cu celule Leydig, Sertoli, de granuloasă sunt tumori rare (1-3% din tumorile testiculare), cu evoluție cel mai adesea benignă.

Tumorile secundare ale testiculului sunt reprezentate de limfoame, metastaze ale unor carcinoame din sfera uro-genitală, intestinală sau ale unor melanoame.

PATOLOGIA PROSTATEI

INFLAMAȚIILE PROSTATEI

Un infiltrat discret cu celule inflamatorii în prostata bărbatului adult este considerat normal și nu trebuie interpretat ca prostatită, termenul fiind rezervat cazurilor la care inflamația este severă/extinsă sau simptomatică.

Prostatitele sunt inflamații ale prostatei, de etiologie bacteriană sau incertă. Infecția prostatei, de obicei secundară unei infecții urinare, se realizează prin refluarea în prostată a urinii infectate, sau mai rar, prin diseminarea limfo-hematogenă a unei infecții situată la distanță.

Prostatitele acute bacteriene sunt diagnosticate ca urmare a prezenței simptomelor de infecție severă de tract urinar inferior, cum ar fi: disuria, polakiuria, starea generală alterată, febra și durerea în regiunea genitală. Sunt produse de diverși germeni gram-negativi, responsabili pentru infecțiile de tract urinar sau de microorganisme ce cauzează boli cu transmitere sexuală, cum ar fi Chlamydia trachomatis și Neisseria gonorrhoeae. Prostata este tumefiată, congestionată, fermă, iar la comprimarea ei se exprimă lichid sero-sanguinolent sau sero-purulent. Congestia, edemul interstițial și numeroase granulocite în acinii, ductele și stroma prostatei, domină tabloul lezional microscopic. Distrucțiunile tisulare pot conduce la formarea de microabcese, mai rar abcese vizibile macroscopic (la pacienți diabetici sau cu imunodeficiențe).

Prostatitele cronice bacteriene se instalează insidios sau sunt precedate de episoade de prostatită acută în a căror etiologie este implicat adesea E. coli. În general sunt cauzate de infecții repetate de tract urinar inferior. Procesul inflamator este însoțit de jenă perineală, disurie, nicturie și duce la fibroza progresivă a glandei. Prostata poate fi mărită sau micșorată în volum și are o consistență crescută. Infiltratul inflamator interstițial, alcătuit din limfocite, plasmocite, macrofage și uneori neutrofile este moderat și dispus mai ales în focare.

Prostatitele cronice nebacteriene pot fi întâlnite la orice vârstă, fiind însă mai frecvente la bărbații cu vârsta cuprinsă între 30-50 de ani. În majoritatea prostatitelor cronice agentul etiologic rămâne necunoscut,

culturile din urină și secreția uretrală fiind negative. Sunt incriminate în etiologie microorganisme precum Chlamydia, Mycoplasma, Trichomonas vaginalis. Pacienții acuză adesea durere, simptome urinare și ejaculare dureroasă. Diagnosticul necesită prezența simptomelor pentru o perioadă de cel puțin 3 luni. *Microscopic*, glandele sunt dilatate, pline cu neutrofile și histiomicrofage încărcate cu grăsime și înconjurate de celule inflamatorii cronice.

Prostatitele granulomatoase reprezintă o categorie de prostatite cronice diagnosticate, de regulă, numai prin examen histologic. Prostatitele granulomatoase au etiopatogenie cunoscută sau incertă. Pot fi determinate de agenți infecțioși, boli sistemice sau au o cauză iatrogenă. *Clinic*, pacienții sunt asimptomatici sau pot prezenta durere, simptome urinare sau disfuncție sexuală; prostata este adesea dură, fixată, nodulară, suspectă de malignitate. *Microscopic* se observă distrucții glandulare, detritusuri celulare și infiltrat inflamator cronic în stromă. Eozinofilele sunt numeroase în infecțiile parazitare, reacțiile alergice, autoimune, post-rezețional.

Prostatitele granulomatoase idiopatice (nespecifice) reprezintă majoritatea prostatitelor granulomatoase și se caracterizează, histologic, prin prezența granuloamelor necazeoase asociate cu distrucția și substituția fibroasă a ducturilor și acinilor prostatici. Xantomul (colecție de histiomicrofage încărcate cu colesterol) și prostatita xantogranulomatoasă reprezintă exemple de prostatită granulomatoasă idiopatică.

Din grupul prostatitelor granulomatoase *specifice* fac parte prostatitele tuberculoase, micotice, parazitare sau virale. În prostatita tuberculoasă, leziunile apar în contextul diseminării infecției tuberculoase cu altă localizare și poate realiza tabloul tuberculozei miliare, ulcero-cazeoase sau fibro-cazeoase.

HIPERPLAZIA NODULARĂ A PROSTATEI (HIPERTROFIA PROSTATICĂ BENIGNĂ - HPB), "ADENOMUL DE PROSTATĂ"

Creșterea, de natură benignă, a volumului prostatei, însoțită de tulburări în evacuarea vezicii urinare este o leziune comună, care se dezvoltă în general după 50 de ani, incidența sa sporind odată cu înaintarea în vârstă. Afecțiunea se întâlnește la cca. 70% dintre bărbații trecuți de 60 de ani și la aproape toți bărbații trecuți de 80 de ani. Simptomatologia este reprezentată de disurie, polachiurie, nicturie, inițierea dificilă a micțiunii, micțiuni imperioase, jet urinar slab proiectat, senzația de golire incompletă a vezicii.

Etiopatogenia acestui proces hiperplazic este încă obscură. Au fost incriminați numeroși factori etiologici precum inflamația sau arterioscleroza, dar se pare că factorii hormonalți sunt cei mai importanți. La indivizii cu HPB

s-a observat o scădere anormală a raportului dintre testosteronul circulant și dihidrotestosteron (DHT). DHT, rezultat din testosteron, sub acțiunea 5-alfa-reductazei, pare să reprezinte stimulul hormonal major care, prin intermediul receptorilor pentru androgeni din celulele epiteliale și stromale, stimulează proliferarea acestora. Sub acțiunea unor medicamente care blochează 5-alfa-reductaza, a anti-androgenilor și a agoniștilor hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) s-a obținut reducerea volumului prostatei la pacienții respectivi. Testosteronul și estrogenii sunt și ei implicați în dezvoltarea HPB.

Leziunile debutează în zona submucoasă a uretrei proximale, regiune cunoscută sub denumirea de zonă de tranziție. Nodulii prostatici dezvoltați aici comprimă lumenul uretrei și țesutul prostatic normal din jur față de care țesutul hiperplaziat este separat printr-o pseudocapsulă. Prostata este mărită în volum și greutate, uneori depășind 300g, are aspect nodular și consistență fermă. Pe secțiune, nodulii neoformați apar net delimitați, proeminenți, roz-gălbui-albicioși, compacți, fermi, cauciucați sau spongioși, moi și prezintă uneori dilatații chistice +/- arii de infarctizare sau calcificare. În cazul în care predomină hiperplazia fibromusculară, aspectul este de mărire difuză, fără nodularitate.

Microscopic, HPB reflectă proliferarea, în grade variate, a celulelor epiteliale ale acinilor și ducturilor glandulare, a celulelor musculare netede și a fibroblastelor stromale, rezultând astfel nodulii fibromatoși, fibroleiomioatoși, leiomiomatoși, fibroadenomatoși sau fibroleiomioadenomatoși. În varianta fibroleiomioadenomatoasă, cea mai obișnuită de altfel, acinii hiperplaziați, de diferite dimensiuni, sunt dispuși într-o stromă conjunctivo-musculară.

Acinii sunt mărginiți de un strat epitelial dublu și prezintă numeroase proiecții papilare conjunctivo-epiteliale. Stratul intern este alcătuit din celule cilindrice (celule luminale, principale), iar cel extern este reprezentat de celule bazale, mai aplatizate, interpușe între celulele luminale și membrana bazală. Prezența infiltratului inflamator cronic, uneori și acut, a glandelor dilatate chistic și a corpilor amilacei (concrețiuni concentrice intraglandulare constituite din produși de secreție și celule epiteliale descumate) întregesc adeseori tabloul lezional. Reacția IHC pentru antigenul specific prostatic (PSA) și pentru fosfataza acidă prostatică (PAP) este intens pozitivă la nivelul celulelor principale din glandele hiperplazice, în timp ce celulele bazale sunt negative pentru PSA și PAP și pozitive pentru p63 și pentru CK cu greutate moleculară mare (CK5, HMWCK, clona 34BE12).

Hiperplazia nodulară a prostatei produce obstrucția progresivă a uretrei, hipertrofia, prin suprasolicitare, a vezicii urinare și apoi dilatarea acesteia, cu retenție de urină, formarea diverticulilor vezicali, dilatarea

ureterelor (hidroureter) și a pelvisului renal (hidronefroză), cu favorizarea infecțiilor de tract urinar. Cu timpul, funcția renală se alterează, cu instalarea insuficienței renale cronice.

TUMORILE MALIGNNE ALE PROSTATEI

Cancerul prostatei se dezvoltă de obicei după vârsta de 50 de ani, frecvența sa crescând apoi progresiv, astfel că vârful de incidență se situează între 65 și 75 de ani. În unele cazuri tumora rămâne latentă, fiind descoperită incidental (10%-25% din cazuri), în fragmentele de țesut prostatic rezecat, la pacienți cu suspiciunea clinică de HPB sau în piesele de cistoprostatectomie realizată pentru carcinoame vezicale. Se consideră că 80% dintre bărbații trecuți de 80 de ani prezintă focare maligne în prostată, dar acestea sunt într-un stadiu latent (cancer latent).

Cancerul de prostată reprezintă cea mai frecventă formă de cancer a bărbatului și, în unele țări, a doua cauză de deces prin cancer la acest segment de populație. Tumorile maligne ale prostatei sunt, în majoritatea cazurilor, adenocarcinoame.

Etiologia adenocarcinomului prostatei este incertă, printre factorii incriminați numărându-se hormonii, genele și factorii de mediu. Controlul creșterii normale a prostatei, de către androgeni, precum și sensibilitatea cancerului de prostată la castrare și la estrogeni sugerează rolul hormonilor masculini în patogeniza tumorii. Ereditatea reprezintă un factor de risc important pentru cancerul de prostată, incriminat în apariția unui procent redus de tumori (în jur de 10%). Grăsimile din dietă, obezitatea și consumul de alcool ar putea reprezenta alți factori de risc. Din punctul de vedere al histogenezei, cel mai bine argumentat este rolul neoplaziei intraepiteliale prostatice de grad înalt (HGPIIN) ca factor de risc pentru majoritatea cancerelor de prostată. HGPIIN este leziunea precursoră pentru majoritatea cancerelor dezvoltate în zona periferică a prostatei și se caracterizează prin proliferarea celulelor din unitățile glandulare preexistente, cu atipie asociată.

Tumora este adesea sau mult timp asimptomatică, iar când determină simptome clinice, acestea sunt nespecifice (simptome obstructive similare celor din HPB) sau cauzate de metastaze. Există 6 circumstanțe în care poate fi diagnosticat neoplasmul prostatic: 1) tumoră depistată în cadrul unui program de screening (la un pacient cu anomalii la tușul rectal sau cu nivel crescut al PSA seric); 2) tumoră incidentală, decelată în materialul tisular provenit de la un pacient operat pentru o altă afecțiune (HPB, cancer vezical); 3) tumoră manifestă clinic, diagnosticată în materialul de puncție-biopsie prostatică sau de rezecție transuretrală; 4) cercetarea punctului de plecare al

unei metastaze; 5) investigarea unei mase tumorale rectale; 6) tumoră latentă, decelată în cursul autopsiei unui pacient fără istoric de tumoră prostatică.

Macroscopic, cancerul prostatei este de obicei multicentric și se dezvoltă cel mai adesea în zona periferică subcapsulară a glandei, în special în regiunea posterioară/postero-laterală a acesteia. Pe suprafața de secțiune a prostatei se observă în aceste cazuri noduli subcapsulari neregulați, gălbui-albicioși, duri. Tumorile mai mici de 5 mm sunt imposibil de decelat macroscopic.

Microscopic, adenocarcinoamele uzuale sunt constituite din acini mici sau mari și/sau agregate cribriforme, zone trabeculare, solide +/- focare de comedonecroză, celule individuale infiltrative etc. Criterii utile pentru diagnostic sunt:

- *dezorganizarea arhitecturală* - glandele sunt lipsite de aspectul convolut al glandelor prostatice normale sau hiperplazice, sunt distribuite neregulat, hazardiform și sunt adesea dispuse "spate la spate" sau alipite; în adenocarcinoamele bine diferențiate, glandele sunt de talie mică/medie, tapetate de un singur rând de celule cubice; formele mediu diferențiate au un aranjament cribriform sau fenestrat, în timp ce formele slab diferențiate nu prezintă arhitectură glandulară având un aranjament solid sau trabecular;
- *invazia stromală* - se referă la invazia stromei prostatice, a spațiilor perineurale, a vaselor sau a capsulei prostatice; se caracterizează prin pierderea aranjamentului regulat al componentelor epiteliale și stromale, cu prezența grupurilor celulare dezorganizate și/sau a celulelor individuale la nivelul stromei fibro-musculare; semnul cel mai precoce de invazie este absența stratului de celule bazale la periferia structurilor glandulare/acinare;
- *atipia nucleară* - nucleii măriți în dimensiuni, hiperchromi sau cu nucleoli proeminenți, activitate mitotică crescută. Este un criteriu de diagnostic important în carcinoamele prostatice.

Cele mai sugestive indicii pentru diagnostic sunt: prezența acinilor neoplazici mărginiți de un singur strat de celule cuboidale, nucleolii proeminenți, invazia stromei.

Există o serie de forme particulare de carcinom prostatic: adenocarcinoame ductale (endometrioid), carcinoame mucinoase (coloide), cu vacuole, carcinoame cu celule bazale, carcinoame nediferențiate cu celule mici, carcinoame adenoscuamoase, scuamoase, sarcomatoide, uroteliale.

În aprecierea gradului de malignitate al adenocarcinoamelor prostatei, de o largă utilizare se bucură sistemul de gradare Gleason, bazat pe evaluarea aspectelor arhitecturale și a relației structurilor epiteliale maligne cu stroma. Bazat pe acest sistem, carcinoamele prostatei au scoruri cuprinse

între 2 (bine diferențiate) și 10 (slab diferențiate / nediferențiate). Totuși, acest sistem, deși detaliat, cu 9 grade de prognostic, nu se corelează suficient de bine cu evoluția pacienților, astfel că la conferința de consens OMS/ ISUP (International Society of Urological Pathology) din 2014 s-a decis trecerea la un sistem de gradare cu 5 grupe de grad prognostic, care se bazează totuși pe scorul Gleason (Tabel 8). Prin prisma unor studii recente, se pare că acest sistem, aplicabil doar adenocarcinoamelor (se exclud carcinoamele scuamoase, tranziționale, cu celule mici, sarcomatoide etc.) prezintă o acuratețe mai mare în stratificarea prognostică a pacienților cu cancer de prostată.

Grad de prognostic ISUP/OMS	Scor Gleason	Caractere histologice
1	≤6	Glande individuale bine formate
2	3+4=7	Predomină glandele bine formate, la care se asociază o componentă redusă de glande fuzionate/slab formate/agregate cribriforme
3	4+3=7	Predomină glandele fuzionate/slab formate/agregate cribriforme, la care se asociază o componentă redusă de glande bine formate
4	4+4=8	Doar glande fuzionate/slab formate/agregate cribriforme
	3+5=8	Predominant glande bine formate și o componentă redusă fără formare de glande (sau cu necroză)
	5+3=8	Predomină ariile fără formare de glande (sau cu necroză), la care se asociază o componentă redusă de glande bine formate
5	9-10	Fără formare de glande (sau cu necroză), cu sau fără glande fuzionate/slab formate/cribriforme

Tabel 8. Grupe de grad prognostic ale adenocarcinomului de prostată (După OMS, 2016).

În creșterea sa, tumora invadează spațiile perineurale, capsula prostatei, veziculele seminale, vezica urinară și dă metastaze în limfonodulii regionali, în oase (în special în vertebre, coaste, oasele bazinului), în plămân etc.

Puncția-biopsie transrectală, ghidată ultrasonografic, reprezintă metoda cea mai utilizată pentru diagnosticul cancerului de prostată. Reacția

pozitivă pentru PSA și pentru PAP, demonstrată prin tehnici IHC, în celulele focarelor metastatice, reprezintă un indiciu privind originea prostatică a tumorii primare. Acești markeri tumorali sunt crescuți de altfel și în serul bolnavilor cu cancer de prostată.

Majoritatea bărbaților cu vârsta între 50 și 69 de ani (aproximativ 95%), diagnosticați cu cancer de prostată, supraviețuiesc peste 5 ani de la momentul diagnosticului. Pacienții cu risc crescut sunt cei cu PSA seric peste 20, tumori avansate local - T3 sau T4 și cu scor Gleason mai mare sau egal cu 7 (4+3).

Tumorile non-epiteliale ale prostatei sunt rare, fiind reprezentate de leiomioame, proliferări miofibroblastice benigne, leiomiosarcoame, rabdomiosarcoame, limfoame, leucemii, melanoame maligne.

VI. MORFOPATOLOGIA APARATULUI GENITAL FEMININ

PATOLOGIA UTERULUI

CERVICITELE

Cervicitele sunt inflamații ale colului uterin, întâlnite cu predominanță în perioada de activitate sexuală a femeii și au etiologie variată:

- microbiană (gonococ, streptococ, stafilococ, colibacil, *Haemophilus vaginalis*, *Chlamydia*);
- virală (virusul herpetic tip 2);
- fungică (*Candida albicans*, *Leptothrix*);
- parazitară (*Trichomonas vaginalis*).

Dezvoltarea leziunilor este favorizată de factori locali (traumatisme, eversiunea mucoasei endocervicale consecutivă rupturilor obstetricale ale colului, modificări de statică a uterului) și factori generali (tulburări neuroendocrine, carențe vitaminice etc).

În **cervicitele acute**, colul este roșu, tumefiat, cu striuri purulente pe suprafață. Corionul mucoasei este edemațiat și infiltrat cu neutrofile; în epiteliul exocervical se regăsesc numeroase neutrofile (exocitoză).

Cervicitele cronice sunt mult mai frecvente și au aspecte variate. **Cervicita erozivă** se caracterizează prin prezența, în jurul orificiului extern al colului, a unei pete roșietice, la nivelul căreia epiteliul scuamos (opac) al exocolului este subțiat sau chiar dispărut (**erosio vera**). Mucoasa cervicală este hiperemiată și corionul infiltrat cu numeroase limfocite, plasmocite și histiocite (uneori se formează veritabili foliculi limfoizi - **cervicita foliculară**, frecvent asociată infecției cu *Chlamydia trachomatis*). Epiteliul endocervical poate prezenta focare de metaplazie scuamoasă.

Aspecte **macroscopice** similare celor din cervicita erozivă pot fi produse și prin înlocuirea zonală a epiteliului scuamos exocervical cu epiteliu cilindric "alunecat" dinspre canalul cervical - **pseudoeroziune, ectropion** sau **zonă de ectopie** a mucoasei endocervicale. Asemenea modificări sunt întâlnite mai frecvent la femei tinere, după prima naștere. La nivelul zonelor de ectopie, glandele cervicale pot prolifera sub forma unor mici vegetații, realizând așa-numita **eroziune papilară**.

Prin înlocuirea, odată cu înaintarea în vârstă, a epiteliului cilindric al zonelor de ectopie cu epiteliu scuamos (zonă de transformare), prin metaplazia scuamoasă a epiteliului unor glande sau prin scleroza cicatricială postinflamatorie a corionului, glandele cervicale pot fi strangulate și

transformate în chisturi cu conținut mucoproteic sau, mai rar, mucopurulent (*chisturi Naboth*).

Cervicita ulcero-vegetantă, granulomatoasă asociază leziuni ulcerative cu proliferări pseudotumorale constituite din țesut de granulație.

TUMORILE COLULUI UTERIN

Tumori/leziuni benigne

Polipii endocervicali, leziuni relativ frecvente, îmbracă aspectul unor mase sesile sau pediculate, de obicei unice și uneori lobulate, cu diametrul până la 3 cm, gri-roșietice, dure sau chistice, semitransparente. Suprafața polipilor endocervicali poate fi netedă (polipi epidermizați), mamelonată sau ulcerată și ușor sângerândă. Sunt constituiți din axe conjunctivo-vasculare acoperite de epiteliu cilindric mucinos de tip endocervical și înglobează adeseori glande dilatate chistice. Metaplazia scuamoasă a epiteliului mucosecretant este frecvent observată. Inflamația acestor polipi este frecventă, dar malignizarea a fost numai rareori semnalată (0,1% din cazuri).

Papiloamele, mai rar întâlnite, rezultate din proliferarea epiteliului exocervical, au aspectul unor formațiuni tumorale de obicei unice, vegetante, conopidiforme. Alte leziuni care apar prin proliferarea epiteliului exocervical, având ca agent etiologic virusul papilomatos uman (HPV, tipul 6 sau 11), sunt *condiloamele acuminat* (*condyloma acuminata*), *Macroscopic*, au aspectul unor formațiuni tumorale albicioase, exofitice, dezvoltate multifocal, uneori cu proeminențe papilare. *Microscopic*, condiloamele acuminatate prezintă modificări arhitecturale distinctiv, incluzând hiperplazie epitelială cu acantoză, parakeratoză și hiperkeratoză.

Hiperplazia microglandulară este o leziune benignă cervicală rară, produsă prin stimulare progesteronică și întâlnită de obicei în timpul sarcinii, postpartum și la femei care utilizează anticoncepționale orale. Leziunea amintește aspectul polipului cervical și este constituită dintr-un pachet de glande strâns alipite, ocazional cu metaplazie scuamoasă. Leziunea este de obicei asimptomatică și nu trebuie confundată cu un adenocarcinom bine diferențiat.

Leiomiomul colului, similar celui de corp uterin, poate fi cauza unor sângerări alarmante.

Tumori maligne

La nivel global, cancerul de col uterin ocupă al patrulea loc ca frecvență (după cancerul de sân, colorectal și pulmonar) și reprezintă unul

dintre primele trei tipuri de cancer la femeile cu vârsta <45 de ani în țările mai puțin dezvoltate. În România, incidența este de 2,5 ori mai mare și rata mortalității de peste 4 ori mai mare decât media cazurilor din Uniunea Europeană (UE), aceste date plasând țara noastră pe primul loc din punctul de vedere al incidenței și mortalității asociate cancerului de col uterin, la nivelul țărilor din UE.

Tumorile maligne ale colului uterin sunt în marea lor majoritate carcinoame. În prezent, frecvența carcinoamelor uterine a scăzut, în țările dezvoltate, ca urmare a implementării programelor de screening ce permit depistarea infecției cu HPV și a leziunilor precanceroase precum și datorită succesului programelor de vaccinare anti-HPV.

Se apreciază că 80-90% din carcinoamele colului uterin sunt carcinoame scuamoase, dezvoltate din leziuni precursore scuamoase și 5-25% sunt adenocarcinoame, majoritatea dezvoltate din leziuni precursore glandulare.

Diagnosticul precoce al carcinomului cervical, în fază utilă terapeutic, este suspectat în urma examenului citologic Babeș-Papanicolau (PAP-test) și confirmat prin biopsie. Examenul citologic poate decela leziunile precursore ale carcinomului scuamos invaziv cervical și anume **leziunile scuamoase intraepiteliale (SIL)** cunoscute în trecut și sub denumirea de **neoplaziile cervicale intraepiteliale (CIN)**. Acestea sunt proliferări ale celulelor epiteliale scuamoase, care prezintă anomalii de maturare și/sau modificări celulare, determinate de infecția cu HPV, care nu se extind dincolo de membrana bazală. În SIL/CIN apar modificări ale celulelor scuamoase, începând cu atipiile minore și mergând până la anomalii intraepiteliale exprimate care pot evolua spre carcinom scuamos microinvaziv și invaziv.

SIL sunt împărțite în:

- **LSIL** (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion* - leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut), echivalenta vechiului CIN 1 (displazie ușoară);
- **HSIL** (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesion* - leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt) care include vechile CIN 2 (displazie moderată) și CIN 3 (displazie severă/carcinom in situ - CIS / carcinom intraepitelial).

Această nouă clasificare este mai utilă din punct de vedere terapeutic deoarece femeile diagnosticate cu LSIL pot fi monitorizate, în timp ce pentru pacientele cu HSIL se recomandă excizia chirurgicală, adesea de tip conizație.

Diagnosticul citologic al leziunilor tractului genital feminin

Sistemul Bethesda

În diagnosticul citologic se precizează dacă frotiul este adecvat pentru interpretare - prezența/absența componentelor zonei de tranziție (celule endocervicale/celule de metaplazie scuamoasă) și alți factori care pot influența diagnosticul (fond hemoragic sau inflamator marcat, paucicelularitate). Diagnosticul citologic în sistem Bethesda cuprinde următoarele posibilități de încadrare:

- **Negativ pentru leziune intraepitelială sau malignitate (NILM):**
 - Organisme: floră nespecifică, *Trichomonas vaginalis*, fungi (specii de *Candida*), *Actinomyces*, modificări celulare asociate cu virusul *Herpes simplex*;
 - Alte modificări nonneoplazice:
 - modificări celulare reactive asociate cu: inflamația/reparația, radioterapia, dispozitive contraceptive intrauterine;
 - celule glandulare posthisterectomie;
 - atrofia;
 - prezența celulelor endometriale la femei peste 40 ani;
- **Modificări ale celulelor epiteliale:**
 - Celule scuamoase:
 - Celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată:
 - celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASC-US);
 - celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată, care nu pot exclude o leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (ASC-H);
 - Leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut (LSIL): displazie ușoară (CIN1); se menționează dacă modificările sunt determinate de virusul HPV;
 - Leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (HSIL): displazie moderată sau severă (CIN2, CIN3, CIS); se menționează dacă se suspicionează invazia corionului;
 - Celule glandulare:
 - Celule glandulare atipice:
 - celule glandulare endocervicale atipice fără altă specificație;
 - celule glandulare endometriale atipice fără altă specificație;
 - celule glandulare atipice fără altă specificație;
 - celule glandulare endocervicale atipice în favoarea unei neoplazii;
 - celule glandulare atipice în favoarea unei neoplazii;

- Adenocarcinom endocervical in situ;
- Adenocarcinom:
 - endocervical;
 - endometrial;
 - extrauterin;
 - fără altă specificație;
- Alte neoplazii maligne etc.

Etiopatogenia carcinomului cervical:

Factorii de risc principali pentru dezvoltarea SIL/CIN și a carcinomului invaziv sunt direct legați de infecția cu HPV și cuprind:

- infecția persistentă cu tulpini de HPV cu risc înalt;
- vârsta tânără la primul contact sexual;
- parteneri sexuali multipli;
- partener cu multiple parteneri sexuale anterioare;
- fumatul etc.

Infecția cu HPV reprezintă factorul de risc cel mai important pentru dezvoltarea SIL/CIN și a carcinomului cervical invaziv. Există tulpini de HPV cu risc oncogen jos, intermediar și înalt. Două tulpini de HPV cu risc înalt, subtipurile 16 și 18, determină aproximativ 70% din cazurile de SIL/CIN și carcinom cervical. În general, infecțiile cu serotipurile HPV cu risc înalt au o probabilitate mai mare să persiste. Cu toate acestea, unele leziuni precursorare de grad înalt asociate HPV nu evoluează spre cancer invaziv. Progresia SIL/CIN spre tumori invazive a fost atribuită mai multor factori: statusul imun sau hormonal, co-infecția cu alți agenți cu transmitere sexuală, utilizarea contraceptivelor orale.

HPV are tropism pentru celulele scuamoase imature din zona de transformare de la nivelul colului uterin și este detectat prin metode moleculare în aproape toate cazurile de SIL/CIN și de carcinom cervical invaziv.

Vaccinarea HPV este foarte eficientă în prevenirea infecției.

Morfologic, SIL/CIN este o leziune a epiteliului scuamos al zonei de transformare și a focarelor de metaplazie scuamoasă din endocol. Aceasta explică de altfel și localizarea cu predilecție a SIL/CIN și a cancerului cervical incipient la nivelul joncțiunii dintre epiteliul scuamos al exocolului și cel cilindric endocervical. Deoarece leziunile preinvazive nu produc modificări macroscopice, diagnosticul lor se bazează pe examenul citologic (testul Babeș-Papanicolau – PAP-test) și pe biopsie. Biopsia poate fi dirijată prin utilizarea *soluției Lugol*, care evidențiază zonele suspecte sub forma unor arii iod - negative în care glicogenul a fost consumat prin proliferarea

celulară sau a *acidului acetic* (badijonarea cu acid acetic 3%), caz în care ariile lezionale sunt aceto-albe. Examenul citologic are avantajul că este atraumatic, repetabil, ușor acceptat și caracterizat de sensibilitate și specificitate crescute.

În SIL/CIN este perturbat procesul de maturare a epitelului scuamos cervical, perturbare exprimată morfologic prin disproporție între straturi, dediferențieri și depolarizări celulare, pleomorfism și hiper Cromie nucleară, activitate mitotică anormală.

În LSIL/CIN 1 (displazia ușoară) - modificările afectează treimea bazală a epitelului.

În HSIL: CIN 2 (displazia moderată) se caracterizează prin anomalii celulare interesând stratul bazal și mijlociu al epitelului; respectiv, în CIN 3 (displazia severă sau carcinomul in situ) celulele atipice sunt prezente în toată grosimea epitelului, iar mitozele pot fi observate și în stratul superficial; membrana bazală epitelială își păstrează integritatea. Carcinomul in situ sau intraepitelial este un veritabil cancer de început, radical curabil prin excizie chirurgicală (conizație, amputația colului sau histerectomie).

Carcinomul scuamos microinvaziv

Carcinomul microinvaziv reprezintă stadiul inițial al invaziei carcinomatoase a colului uterin, individualizat printr-o infiltrație minimă a stromei conjunctive de către celulele neoplazice. Invazia în profunzime are loc pe o distanță mai mică de 3 mm - stadiul IA1 FIGO (*The International Federation of Gynecology and Obstetrics* - Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie) sau de 5 mm - stadiul IA2 FIGO, măsurând de la membrana bazală și nu depășește 7 mm ca extindere orizontală. În asemenea cazuri, histerectomia este suficientă ca metodă terapeutică.

Carcinomul scuamos invaziv al colului uterin

Progresia leziunilor de tip HSIL/CIN3 spre carcinomul cervical invaziv se realizează în 5-25 ani, cu o medie de circa 10 ani. Aceste estimări sunt în concordanță cu datele privind vârsta medie a pacientelor diagnosticate cu SIL/CIN (25-40 ani), carcinom microinvaziv (43 ani), carcinom scuamos invaziv în stadiul I (48 ani) și carcinom scuamos invaziv în stadiul IV (58 ani). În ultimul timp se remarcă o incidență tot mai crescută a carcinomului cervical scuamos invaziv la femei cu vârsta sub 35 de ani.

În primele stadii, carcinomul invaziv apare ca o leziune mică, granulară și indurată sau ca o zonă friabilă pe suprafața exocolului uterin. Ulterior poate îmbrăca aspecte ulcerative (ulcerații neregulate cu baza dură), proliferative (mase vegetante, conopidiforme, friabile, ușor sângerânde, cu

suprafața adesea ulcerată) sau mai frecvent aspecte infiltrativ-ulcerative (col mărit în volum, cu ulceratii crateriforme cu margini zdrențuite).

Microscopic, se întâlnesc următoarele forme de carcinoame scuamoase de col uterin: carcinomul scuamos uzual (NOS – *Not Otherwise Specified*), carcinomul scuamos papilar, bazaloid, verucos, condilomatos, scuamo-tranzițional și limfoepitelioma-like.

Adenocarcinomul colului uterin

Cea mai acceptată leziune precursoră pentru adenocarcinomul cervical invaziv este adenocarcinomul in situ sau neoplazia intraepitelială cervicală glandulară de grad înalt (HG-CGIN – *High Grade Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia*).

Adenocarcinomul endocolului reprezintă aproximativ 5-25% din tumorile maligne cervicale. În ultimul timp s-a raportat o creștere a incidenței sale, fără a fi prea clar dacă este vorba de o creștere reală sau de o mai bună recunoaștere a leziunii. Incidența maximă se situează în jurul vârstei de 55 de ani.

Majoritatea adenocarcinoamelor cervicale sunt *adenocarcinoame endocervicale uzuale* (NOS). Subtipuri histologice mai rar întâlnite sunt: carcinomul mucinos uzual (NOS), carcinomul mucinos de tip gastric, carcinomul mucinos de tip intestinal, carcinomul mucinos cu celule "în inel cu pecete", carcinomul viloglandular, carcinomul cu celule clare, carcinomul seros (similar carcinomului seros endometrial sau ovarian), carcinomul endometrioid, carcinomul adenoscuamos și carcinomul mezonefric (dezvoltat din resturi mezonefrice).

Rareori sunt întâlnite la acest nivel carcinoame neuroendocrine.

Cancerul colului uterin diseminează prin extindere directă, pe cale limfatică și numai rareori pe cale hematogenă. Prin invazia directă a țesuturilor din jur se produce adeseori comprimarea ureterelor, cu hidroureter, hidronefroză și insuficiență renală, aceasta din urmă fiind o cauză frecventă de deces (50% dintre paciente). Invazia vezicii urinare și a rectului duce la formarea de fistule. Pe cale limfatică se produc metastaze în limfonodulii paracervicali, hipogastrici și iliaci externi.

În funcție de extinderea infiltrației tumorale, se stabilește **stadiul clinic al bolii**, cel mai important parametru în aprecierea prognosticului și în stabilirea conduitei terapeutice.

Stadializarea cancerului de col uterin, conform sistemului FIGO:

- **stadiul I** – tumoră limitată la uter;
- **stadiul II** – tumoră extinsă în afara uterului, dar care nu invadează peretele pelvin sau treimea inferioară a vaginului;

- **stadiul III** – tumora infiltrază peretele lateral pelvin* și/sau treimea inferioară a vaginului și/sau determină hidronefroză sau disfuncție renală;
- **stadiul IV** – tumora infiltrază mucoasa vezicii urinare sau rectală și/sau se extinde dincolo de pelvisul adevărat.

*definit ca porțiunea din pelvis formată din os, mușchi, fascie și structurile neurovasculare.

În primele stadii ale cancerului cervical, principalul semn clinic îl constituie sângerarea după contact sexual sau spălături vaginale. În fazele mai avansate, simptomatologia este legată de calea și de gradul extinderii tumorii. Examenul citologic al secreției cervico-vaginale este cel mai indicat test clinic pentru depistarea tumorii.

Stadiul bolii este cel mai bun indicator de prognostic. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 95% pentru pacientele cu tumori în stadiul I, 50% în stadiul II, 40% în stadiul III și 5% în stadiul IV. Aproximativ 35% dintre bolnave fac recidive tumorale în pereții vaginului, vezica urinară, pelvis și rect, în următorii cinci ani de la intervenția terapeutică. Conduita terapeutică este dictată de stadiul bolii: histerectomia radicală se preferă în cazul tumorilor localizate, în special la femei tinere, în timp ce radioterapia, singură sau combinată cu intervenția chirurgicală este metoda utilizată mai mult în cazul tumorilor avansate.

ENDOMETRITELE

Inflamațiile endometrului sunt afecțiuni al căror diagnostic este mai ales histologic, bazat pe prezența infiltratului inflamator în endometru. În interpretarea tabloului morfologic trebuie avută în vedere prezența normală a granulocitelor, în perioada menstruală și a unui discret infiltrat limfocitar, în restul timpului, în corionul endometrial. Endometrul manifestă în general rezistență față de infecții datorită posibilității naturale de drenaj a cavității uterine și regenerării periodice post-menstruale a mucoasei uterine. În plus, endocervixul formează o barieră pentru infecțiile ascendente.

Endometritele acute sunt, exceptând gonoreea, aproape în totalitate în legătură cu un avort, o naștere sau cu o intervenție chirurgicală. Infecția endometrului cu piococi banali, *Escherichia coli*, *Proteus* sau clostridii este favorizată de retenția resturilor placentare, deciduale sau a lohiilor și se face prin instrumentarul folosit în diverse manevre obstetricale sau prin propagare de la nivelul vaginului. Alterările se dezvoltă mai ales în uter, procesul inflamator fiind sever și însoțindu-se de putrefacția materialului reținut în cavitatea uterină. Infecția gonococică produce inițial o endocervicită care

tinde să se extindă spre corpul uterin și trompe. Endometrita gonococică se însoțește de obicei de metrită interstițială superficială cu potențial de cronicizare și evoluție spre boala inflamatorie pelvină (BIP).

În endometrita acută, mucoasa uterină apare tumefiată și congestionată, cu o hipersecreție mucopurulentă sau purulentă. În endometritele postabortum sau postpartum prin retenție de resturi tisulare (ovulare/embrionare/placentare), uterul este mărit în volum, flasc, cu depozite fibrino-purulente sau pseudomembranoase pe suprafața mucoasei. Ulterior, mucoasa uterină se necrozează și se ulcerează. *Microscopic*, mucoasa este edemațiată, congestionată, infiltrată cu granulocite, cu arii de descumare a epitelului de suprafață și cu extravazate hemactice difuze.

Procesul inflamator se poate extinde la întreg peretele uterin (endomiometrita acută) și, pe cale limfatică, la țesutul conjunctiv pelvin (parametrită). Unii germeni, inclusiv gonococul, pot afecta trompele uterine (salpingită), ovarele (ooforită) și adeseori peritoneul (peritonită). Infecția resturilor placentare, în special cea cu stafilococ auriu, se complică adesea cu tromboze venoase locale urmate de embolii septice și piemie. Septicemii fatale pot încheia evoluția unor endometrite acute cu streptococ hemolitic sau cu germeni anaerobi.

Endometritele cronice, secundare endometritelor acute sau având de la început caracter cronic, sunt consecința unor infecții gonococice ușoare sau ale retenției de resturi tisulare (ovulare/embrionare/placentare); adeseori apar în contextul BIP sau sunt legate de dispozitive contraceptive intrauterine.

Morfologic, deosebim endometrite cronice hipertrofice și atrofice. În formele hipertrofice, endometrul apare îngroșat, cu glande neregulate, inegale și corion infiltrat bogat cu plasmocite și limfocite. Numai prezența plasmocitelor are valoare diagnostică, ele nefiind prezente, în condiții normale, în stroma endometrială. În endometrita cronică atrofică, mucoasa uterină este subțiată și conține glande mici rare, tapetate de celule cubice și separate printr-un corion bogat. În endometrita cronică, răspunsul glandelor și al stromei la stimularea hormonală este perturbat, astfel că aspectul lor morfologic nu corespunde datei ciclului menstrual.

Vindecarea endometritelor cronice poate duce la constituirea de sinechii (aderențe) uterine care pot constitui cauza sterilității feminine.

Piometria. Obstrucția canalului cervical printr-o tumoră, un polip, prin stenoză cicatricială postiradiere sau după intervenții chirurgicale locale (conizația colului) determină retenția secrețiilor și, prin infecție secundară, acumulare de puroi în cavitatea uterină. În aproximativ 75% din cazuri piometria se asociază unei tumori maligne uterine.

Endometrita tuberculoasă se produce, de obicei, printr-o infecție descendentă cu punct de plecare o salpingită tuberculoasă, mai rar prin diseminare hematogenă în cursul unei tuberculoze miliare generalizate și are ca expresie morfologică dezvoltarea de foliculi tuberculoși în endometru (60% din cazuri), rareori cu cazeificare și cu bacili identificabili, pe fondul unui infiltrat limfo-plasmocitar. La cazurile la care lipsesc granuloamele, sunt prezente modificări de endometrită nespecifică – infiltrat limfo-plasmocitar în corion și distrucții glandulare prin granulocite neutrofile. Granuloamele pot fi identificate în materialul de chiuretaj biopsic al endometrului efectuat între ziua a 23-a și a 26-a a ciclului menstrual.

ADENOMIOZA

Termenul de adenomioză denumește prezența unor insule de endometru (de regulă alcătuite din glande și corion) profund în miometru, la o distanță de peste 3 mm față de joncțiunea dintre endometru și miometru. De etiologie necunoscută, adenomioza se întâlnește în peste 20% din uteralele extirpate chirurgical.

Pe suprafața de secțiune a miometrului pot fi observate, cu ochiul liber, zone mici, moi, roșii-albăstrii, uneori cu aspect chistic. *Microscopic*, ele sunt constituite din glande endometriale cu epiteliu inactiv sau în faza proliferativă, înconjurate de corion citogen endometrial.

ENDOMETRIOZA

Prin endometrioză înțelegem prezența insulelor de endometru (glande endometriale benigne și stromă) în afara uterului, mai frecvent în ovare, dar posibil și în trompe, peritoneu, cicatrici postlaparotomie, col uterin, vagin, vulvă, vezică urinară, rect și mai rar la distanță de uter (în plămâni, pleură, glanda mamară etc.).

În patogenia controversată a endometriozei se opinează pentru implantarea de fragmente endometriale în cursul menstruației sau al unor intervenții chirurgicale, pentru diseminarea limfatică sau hematogenă a unor "emboli" endometriali sau pentru metaplazia celomică a epitelilor.

Focarele de endometrioză au aspectul unor pete/noduli roșii, mai rar al unor formațiuni polipoide albăstrii, brune, rar albicioase, de regulă cu diametrul de 1-5 mm, care urmează transformările ciclice proprii mucoasei endometriale. Hemoragiile repetate din aceste focare pot duce la formarea de chisturi pline cu material ciocolatiu semifluid sau deshidratat.

POLIIPII ENDOMETRIALI

Leziuni frecvent întâlnite, polipii endometriali, unici, mai rar multipli, reprezintă proliferări locale ale endometrului constituind formațiuni nodulare, sesile sau pediculate, cu diametrul de regulă sub 3 cm, care proemină în cavitatea uterină. Uneori au suprafața ulcerată sau sunt sediul unor infarcte hemoragice. Sunt alcătuiți din glande endometriale, uneori dilatate chistic, separate printr-o stromă fibrocelulară infiltrată adeseori cu limfocite și plasmocite și care conține vase cu pereți groși. Epiteliul acestor glande nu se găsește, de obicei, în același stadiu al ciclului menstrual cu glandele endometrului normal adiacent. De cele mai multe ori, polipii endometriali se manifestă clinic prin sângerări intermenstruale.

HIPERPLAZIA ENDOMETRIALĂ

Hiperplazia endometrială reprezintă o dezvoltare morfologică exagerată a endometrului care merge de la o simplă aglomerare a glandelor până la o proliferare evidentă de glande atipice, adeseori dificil de discriminat de carcinomul incipient al endometrului. Este, de altfel, acceptată ideea potrivit căreia riscul dezvoltării cancerului se corelează cu prezența atipiei celulare.

Hiperplazia endometrului este întâlnită de obicei perimenopauzal sau post-menopauzal, rar la femei mai tinere și este cauzată de stimularea estrogenică prelungită și intensă. În funcție de vârsta femeii, hiperestrogenia se instalează în urma unor cicluri anovulatorii, în contextul unor tumori ovariene funcționale (cel mai adesea tumora de granuloasă), al sindromului ovarului polichistic sau al obezității, dar poate fi și consecința administrării de estrogeni (estrogeni exogeni), în intenția de a controla tulburările de menopauză.

Alterarea ovulației determină persistența, săptămâni sau luni de zile, a foliculului de Graaf, folicul care adeseori se transformă chistic. Sub acțiunea secreției excesive de estrogeni, proliferarea endometrului se prelungește și se amplifică, manifestându-se clinic prin amenoree. Involuția, într-un anumit moment, a foliculilor anormali sau chistici suprimă secreția estrogenică, cu producerea hemoragiilor endometriale. De altfel, principalele manifestări ale bolii sunt aceste hemoragii neregulate și persistente, etichetate adeseori în clinică cu termenul de *metropatie hemoragică*.

Macroscopic, endometrul este îngroșat, catifelat și adeseori cu falduri proeminente sau, mai ales în post-menopauză, cu proiecții polipoide neregulate. Prin chiuretaj uterin se obțin fragmente endometriale bogate, consistente, nenecrotice, diferite de materialul abundent, friabil, cu zone de necroză din carcinomul endometrului.

Uneori hiperplazia este depistată incidental, în cadrul unei biopsii (cum este, de exemplu, cea efectuată la femeile infertile, înainte și după terapia hormonală).

Hiperplazia poate mima, *microscopic*, o mare varietate de aspecte: de la modificări fiziologice sau leziuni benigne până la adenocarcinomul bine diferențiat de endometru. Diagnosticul corect al hiperplaziilor endometriale este esențial, deoarece managementul acestora este diferit, de la cele care nu necesită tratament, la cele care impun histerectomia.

În funcție de prezența atipiilor citologice și a anomaliilor de arhitectură glandulară (numărul glandelor, raportul glande/stromă, complexitatea arhitecturală a glandelor), se deosebesc mai multe tipuri de hiperplazie. Indicatorul prognostic cel mai important îl constituie prezența atipiei citologice deoarece există o corelație dovedită între prezența atipiei citologice și dezvoltarea unui carcinom endometrial.

Există în prezent două sisteme de clasificare a hiperplaziilor endometriale: clasificarea OMS și sistemul EIN.

Clasificarea OMS 1994 recunoștea: hiperplazia simplă, cu sau fără atipii și hiperplazia complexă, cu sau fără atipii, în timp ce clasificarea OMS 2003 recunoaște hiperplazia simplă, hiperplazia complexă și hiperplazia complexă cu atipii.

Un sistem alternativ, care reprezintă o îmbunătățire a sistemului OMS de clasificare a hiperplaziilor endometriale, din perspectiva riscului de transformare malignă și a atitudinii terapeutice, este sistemul EIN (***Neoplazia Intraepitelială Endometrioidă - Endometrioid Intraepithelial Neoplasia - EIN***). Acest sistem împarte hiperplaziile endometriale în:

- *leziuni benigne* sau simplu, *hiperplazii*, care au un risc de 1-3% de progresie spre carcinom endometrial și se caracterizează *microscopic* prin creșterea, relativ uniformă, a numărului de glande, reducerea cantității de stromă, glande variabile ca dimensiune, unele dilatate chistic sau cu contur intern neregulat, chiar ramificate; celulele care tapetează glandele sunt similare celor din glandele normale din faza proliferativă a ciclului menstrual: columnare pseudostratificate, cu nuclei cu contur neted, fără nucleoli distincți, mitoze tipice prezente;
- *leziuni încadrate ca EIN*, care sunt asociate cu un risc crescut (20-50%) de transformare malignă și prezintă frecvent inactivarea genei supresoare tumorale PTEN, similar carcinomului endometrioid de endometru. Aceste leziuni se caracterizează prin aglomerare glandulară mai accentuată și prezența atipiei celulare: depolarizări și stratificări nucleare, nuclei de forme diferite, măriți, cu cromatina distribuită neregulat, granulară, nucleoli evidenți/proeminenți.

TUMORILE CORPULUI UTERIN

Tumori benigne

Leiomiomul, cea mai frecventă tumoră a aparatului genital feminin, ia naștere prin proliferarea benignă a fibrelor musculare netede ale peretelui uterin. Stroma conjunctivă, bine reprezentată uneori, este responsabilă de denumirea incorectă de "fibrom" sau "fibroid", utilizată adesea în limbajul medical clinic sau laic. Dacă se au în vedere și tumorile foarte mici, leiomioamele se întâlnesc la 70% dintre femeile peste 30 de ani. Aceste tumori sunt foarte rare înainte de 20 de ani și cele mai multe regresează după menopauză. Deși nu o inițiază, estrogenii influențează creșterea leiomioamelor.

Macroscopic, leiomioamele se prezintă ca mase miometriale rotunde, neîncapsulate, dar bine circumscrise, enucleabile. Adeseori sunt multiple (75% din cazuri), diametrul lor variază de la câțiva mm la peste 30 cm, au un aspect solid, consistență crescută sau dură, proemină pe suprafața de secțiune, sunt albicioase și au un aspect "în vârtejuri" sau "în pânză de damasc", distinct față de miometrul învecinat. Ocazional, tumora este multinodulară, cu contur lobulat. Tumoriile pot fi intramurale, submucoase sau subseroase. Leiomioamele submucoase pot fi nonpolipoide sau polipoide, sesile sau pediculate. Cele din urmă pot plonja în canalul cervical și/sau se pot torsiona. Leiomioamele subseroase pediculate se pot torsiona, cu infarctizare hemoragică sau se pot detașa de uter, formând leiomioame parazite.

Microscopic, leiomiomul este constituit din fascicule intersectate de celule musculare netede care sunt celule fuziforme uniforme, cu citoplasma abundentă, eozinofilă și fibrilară. Printre fibrele musculare/fasciculele de fibre musculare se găsește o stromă conjunctivă mai mult sau mai puțin abundentă. Leiomioamele cu activitate mitotică redusă (≤ 4 mitoze pe 10 câmpuri microscopice la obiectiv 40) și fără atipii nucleare nu au potențial malign.

Leiomioamele suferă adeseori modificări secundare, mai ales de tip degenerativ, cauzate în principal de tulburările de vascularizație. Se pot observa astfel hialinizări difuze, zone de necroză ischemică sau hemoragică, focare de calcificare, degenerări mixomatoase, chistice, amiloide etc. Transformarea sarcomatoasă, considerată ca survenind într-o proporție redusă din cazuri (sub 2%), este indicată de prezența numărului mare de mitoze, a focarelor de necroză și a pleomorfismului nuclear.

Clinic, tumorile intramurale sunt de obicei asimptomatice, cu excepția cazurilor în care volumul lor mare perturbă tranzitul intestinal și

funcția vezicii urinare. Leiomiomele submucoase pot produce hemoragii prin ulcerarea stratului subțire de endometru care le acoperă. Tumorile pediculate care prolabează în canalul cervical determină contracții dureroase. Leiomiomele cresc de obicei încet, dar creșteri rapide pot fi observate uneori în timpul sarcinii.

Alte tumori uterine benigne, întâlnite mult mai rar, sunt *hemangioamele* și *lipoamele*.

Tumori maligne

Carcinomul endometrului se numără printre tumorile frecvente ale aparatului genital feminin. Se întâlnește în special post-menopauzal, mai ales în jurul vârstei de 60 de ani, dezvoltarea sa fiind în relație cauzală cu stimularea estrogenică prelungită a endometrului. În afara tratamentului tulburărilor de menopauză cu estrogeni exogeni, cei mai obișnuiți factori de risc pentru cancerul endometrial sunt: obezitatea, DZ, HTA, nuliparitatea, tumorile estrogeno-secretoare (tumora de granuloasă) și menopauza tardivă, fiecare dintre aceste stări implicând o hiperestrogenie. Efectul nefast al obezității se explică prin creșterea procesului de aromatizare a androstendionei în estronă, la nivelul adipocitelor. Interesant de semnalat este faptul că tabagismul, care interferează cu conversia, în hepatocite, a estronei în metabolitul său activ, estriol, se asociază cu reducerea riscului de apariție a cancerului endometrial.

Incidența familială crescută a cancerului endometrial și mamar sugerează o predispoziție genetică pentru aceste neoplazii. S-a semnalat asocierea cancerului endometrial cu sindromul Lynch și sindromul Cowden.

Clinic, carcinomul endometrului se manifestă, de obicei, prin sângerări uterine anormale.

Macroscopic, tumora interesează uneori difuz endometrul, mai frecvent în regiunea fundică. Endometrul este îngroșat, adesea polipoid, moale, friabil, frecvent cu zone de necroză și hemoragie. Uterul, de obicei mărit în volum, își păstrează forma. Cu timpul, tumora invadează miometrul, se ulcerează și se infectează.

În funcție de caracteristicile clinico-patologice, moleculare și imunohistochimice (IHC), carcinomul endometrial este clasificat în două categorii: tipul I și tipul II.

Carcinoamele endometriale de tip I se dezvoltă la femei aflate în peri- sau post-menopauză, în condiții de hiperestrogenism. Frecvent coexistă sau sunt precedate de EIN. În mod obișnuit sunt tumori de grad redus, fără invazie profundă în miometru. Carcinomul endometrioid de grad 1 și 2 și variantele sale, precum și carcinomul mucinos, sunt prototipuri ale

carcinomului endometrial de tip I. Modificările moleculare care caracterizează acest tip tumoral includ: instabilitatea microsatelitară, mutațiile genelor K-ras și PTEN și acumularea nucleară de β -catenin. Aceste carcinoame exprimă, de obicei, receptori pentru estrogen (ER) și progesteron (PR).

Carcinoamele endometriale de tip II sunt tumori foarte agresive și nu sunt în relație cu stimularea estrogenică. Apar, de obicei, în postmenopauză, la femei în vârstă. Sunt tumori de grad înalt, invazive, neprecedate sau asociate cu EIN. Din punct de vedere histopatologic, cele mai frecvente carcinoame din această categorie sunt carcinomul seros și carcinomul cu celule clare. Modificările moleculare asociate acestor tumori includ mutații ale genei p53 și alterări ale genelor implicate în reglarea diviziunii celulare.

Microscopic, se descriu mai multe subtipuri de cancer endometrial:

- carcinom endometrioid (cu diferențiere scuamoasă, viloglandular și secretor);
- carcinom mucinos;
- carcinom seros;
- carcinom cu celule clare;
- carcinom mixt.

Cancerul endometrului este de cele mai multe ori un (*adeno*)**carcinom endometrioid** (60% din cazuri), compus din glande tumorale confluențe, anastomozate sau cribriforme, mărginite de celule epiteliale columnare pseudostratificate/stratificate cu nuclei rotunjiți, cu pleomorfism ușor/moderat, rar marcat, adesea cu nucleoli și cu figuri mitotice. În funcție de raportul dintre elementele glandulare și zonele de tumoră cu creștere solidă, adenocarcinoamelor endometrioide li se atribuie un grad de diferențiere, de la G1 la G3 (G1 - sub 5% creștere solidă, G2 între 6-50% creștere solidă și G3 peste 50% creștere solidă). În unele cazuri, carcinomul endometrioid conține, pe lângă structurile de tip glandular și plaje de celule tumorale de tip scuamos, cu grade variabile de atipie citologică – *carcinom endometrioid cu diferențiere scuamoasă*. În *carcinomul endometrioid cu diferențiere secretorie* (sub 5% dintre carcinoamele endometrului), celulele tumorale columnare prezintă vacuole sub- sau supranucleare care au ca substrat prezența glicogenului. Acest subtip este considerat bine diferențiat.

Carcinomul mucinos, mai rar întâlnit (1-9% din cancerele endometriale) prezintă un contingent mucosecretant care depășește 50% din masa tumorii.

Carcinomul seros ($\approx 15\%$ din cazuri), similar carcinomului seros ovarian, este un subtip histologic agresiv, cu prognostic rezervat.

Carcinomul cu celule clare este alcătuit din celule mari, cu citoplasma clară, bogată în glicogen, care realizează structuri papilare, tubulo-chistice sau arii solide. Atipia nucleară este variabilă, iar activitatea mitotică nu este foarte exprimată.

Carcinosarcomul (tumora malignă mixtă mezodermală/mulleriană) se dezvoltă din endometru, de obicei în postmenopauză și se manifestă prin hemoragii și mărirea în volum a uterului. *Microscopic*, are structură mixtă: adenocarcinomatoasă și sarcomatoasă, adeseori cu diferențieri de tipul osteo-, chondro- sau rhabdomyosarcomului. Duce rapid la deces, prin diseminare hematogenă.

Diseminarea limfatică a carcinomului endometrial are loc în principal în limfonodulii pelvini și tardiv în limfonodulii paraaortici. Cancerele foarte avansate pot determina metastaze la distanță, îndeosebi pulmonare, hepatice și cerebrale, pe cale hematogenă.

Supraviețuirea bolnavei depinde de stadiul și gradul de malignitate al tumorii, de vârsta pacientei, de prezența receptorilor progesteronici (PR), de profunzimea invaziei în miometru etc. Tumorile penetrante profund în miometru, ca și cele cu invazia limfaticelor prezintă riscul cel mai mare al diseminării extrauterine. Un prognostic întunecat au și cancerurile endometrului care au invadat colul și cele extinse în afara uterului.

Alte tipuri de tumori uterine

Sarcomul stromei endometriale reprezintă o cauză rară a hemoragiei uterine la femeile în post-menopauză. Se dezvoltă din celulele stromei endometriale, crește polipoid sau difuz, este o tumoră bogat vascularizată care invadează miometrul. Tabloul *microscopic* variază de la aspecte asemănătoare stromei endometriale normale, dar cu numeroase mitoze, până la anaplazii și pleomorfism cito-nuclear marcat.

Leiomiomul rezultă din proliferarea malignă a fibrelor musculare netede. Reprezintă sub 2% din tumorile maligne ale uterului și este de la început o tumoră malignă, doar rareori survenind prin malignizarea unui leiomiom. Leiomiomul trebuie suspectat în cazul unei tumori mari (peste 10-15 cm), a unui "leiomiom" moale, cu zone de necroză, cu limite neregulate și invazia miometrului din vecinătate. Cel mai fidel criteriu diagnostic îl reprezintă însă activitatea mitotică și atipia celulară (≥ 10 mitoze pe 10 câmpuri microscopice la obiectiv mare sau ≥ 5 mitoze pe 10 câmpuri microscopice la obiectiv mare, asociate cu atipia nucleilor).

TUMORILE PLACENTEI

Mola hidatiformă

Este o leziune particulară a placentei, descrisă de obicei împreună cu neoplaziile corionice, care se regăsește adeseori în antecedentele coriocarcinomului. Se caracterizează prin degenerarea hidropică, edematoasă a vilozităților coriale și poate fi molă totală, parțială sau molă invazivă.

În *mola hidatiformă totală* este afectată întreaga placenta ale cărei vilozități coriale sunt mult tumefiate. Trofoblastul este proliferat în grade variabile, iar embrionul lipsește.

Mola totală rezultă din fertilizarea unui ovul care are ADN-ul nefuncțional. Setul de 23X cromozomi paterni se dublează la 46XX. Deci majoritatea molelor totale sunt homozigote 46XX, dar toți cromozomii au origine paternă. Deoarece embrionul moare din primele stadii, înaintea dezvoltării circulației placentare, în puține vilozități coriale se dezvoltă vase sanguine, iar componentele embrionare lipsesc întotdeauna.

Macroscopic, placenta este voluminoasă, alcătuită din vilozități coriale tumefiate, cu diametrul peste 1 mm, vizibile cu ochiul liber, care îi conferă aspectul unui ciorchine de strugure. *Microscopic*, multe vilozități sunt dilatate hidropic, edematoase, vilozitățile mari pot forma cisterne centrale (spații centrale acelulare pline cu fluid), iar trofoblastul este hiperplaziat, alcătuit din sincițiotrofoblast, citotrofoblast și trofoblast intermediar, cu prezența atipiilor celulare.

Gravidele cu molă totală acuză, de obicei între săptămâna a 11-a și a 25-a de sarcină, o mărire excesivă a volumului uterin, însoțită de sângerări uterine anormale. Cea mai severă complicație o reprezintă dezvoltarea coriocarcinomului, semnalată în aproximativ 2% din cazuri, după evacuarea molei totale.

Mola hidatiformă parțială, recunoscută în prezent ca o formă distinctă, nu este urmată de apariția coriocarcinomului. Cariotipul molei parțiale are 69 de cromozomi (triploidie). Anomalia rezultă din fertilizarea unui ovul normal (23X) de către doi spermatozoizi normali, fiecare cu câte 23 de cromozomi sau de către un singur spermatozoid care nu a suferit reducerea meiotică și are astfel 46 de cromozomi.

În aceste cazuri, embrionul moare, de obicei cam după 10 săptămâni și se produce avortul molar care conține și structuri embrionare.

În mola parțială doar o parte din vilozitățile coriale sunt tumefiate hidropic și prezintă cavitație centrală, proliferarea trofoblastului este mai

puțin pronunțată și are caracter focal, iar vilozitățile coriale conțin vase sanguine.

Mola hidatiformă invazivă se caracterizează prin invazia miometrului de către trofoblastul vilozitar. Invazia poate fi doar superficială sau interesează toată grosimea uterului ajungând până la ligamentele largi. Adeseori structurile molare penetrează canalele venoase dilatate ale miometrului și în 20-40% din cazuri diseminează la distanță, mai frecvent în plămâni, dar fără consecințe fatale.

Microscopic, în mola invazivă se decelează vilozități molare și celule trofoblastice în miometru, vasele miometriale sau la distanță, dar modificările hidropice, edematoase și proliferarea trofoblastului sunt mai puțin exprimate. O complicație de temut o constituie perforația uterului.

Coriocarcinomul (corioepiteliomul)

Coriocarcinomul gestațional este tumora malignă a trofoblastului fetal. Acesta se dezvoltă din mola hidatiformă (50% din cazuri), după nașteri la termen (25%) sau după avorturi spontane (25%). Sângerarea uterină anormală este de obicei prima manifestare clinică. Ocazional, semnele inițiale sunt cauzate de metastazele pulmonare sau cerebrale. Intervalul dintre sarcina molară și coriocarcinom variază de la câteva luni la câțiva ani.

Tumora crește rapid, invadează venele miometriale și metastazează precoce pe cale hematogenă, mai ales în plămâni (90%), creier, ficat și vagin.

Macroscopic apare ca o formațiune exofitică, conopidiformă, cu limite imprecise sau mai adeseori este înglobată în musculatura peretelui uterin ca o masă rotunjită, moale, friabilă, cenușiu-albicioasă sau brună, care sângerează abundent la atingere.

Microscopic, coriocarcinomul este constituit din plaje de elemente citotrofoblastice și scincițiotrofoblastice ce amintesc trofoblastul primitiv de implantare, cu zone de necroză și hemoragie, fără stromă conjunctivă. Celulele tumorale îmbracă aspecte variate, de la mase sincițiale multinucleate la celule cu un singur nucleu cu contur net și citoplasmă clară. Pleomorfismul nuclear foarte exprimat și prezența mitozelor sunt indicii evidente ale malignității.

PATOLOGIA TROMPEI UTERINE

SALPINGITELE

Cele mai importante leziuni ale trompelor sunt salpingitele, inflamații care pot produce distorsionarea și obstrucția lumenului tubar, cu două

consecințe severe: sterilitatea secundară și sarcina tubară. Salpingitele, acute sau cronice, apar în urma propagării ascendente a unei infecții din căile genitale inferioare, produsă de gonococ, streptococ, stafilococ, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Chlamydia* și *Mycoplasma*. Rareori salpingitele sunt cauzate de infecția primară a trompei sau sunt produse prin diseminarea microbilor dintr-un focar infecțios de vecinătate, ca de exemplu cel produs prin perforația apendicelui inflammat. Adeseori infecția este polimicrobiană. Aproximativ 1-5% din cazuri au etiologie tuberculoasă.

Inflamația trompei se asociază frecvent cu inflamația simultană sau ulterioară a ovarului, constituind *salpingo-ovarita* sau *anexita*.

Salpingita acută purulentă se manifestă, de regulă, printr-o simptomatologie zgomotoasă, cu febră și dureri în micul bazin. Trompa uterină este neregulat îngroșată, tumefiată, congestionată, cu depozite fibrino-purulente în lumen. Uneori ea aderă de ovar la nivelul căruia se extind reacțiile inflamatorii, constituindu-se **abcesul tubo-ovarian**. Puroiul poate difuza în fosa recto-uterină rezultând astfel un **abces pelvipericitoneal**. *Microscopic*, pliurile mucoasei sunt lărgite, edemațiate, congestionate, infiltrate difuz cu neutrofile. Exsudatul inflamator se poate extinde în musculară și seroasă.

În absența rezoluției, franjuri mucoase fuzionează și procesul inflamator se cronicizează, de obicei.

Salpingita cronică se dezvoltă de cele mai multe ori după episoade repetate de salpingită acută incorect sau insuficient tratată. *Macroscopic*, trompa apare uneori inegal îngroșată, cu lumenul cloazonat, iar alteori atrofiată, fibrozată, luând aspectul unui cordon dur cu lumenul micșorat sau obliterat. *Microscopic*, se observă infiltrarea difuză cu limfocite și plasmocite a mucoasei și fibroza discretă a musculareii. Lumenul trompei este neregulat, cu invaginări ale epiteliului în grosimea pături musculare, care formează mici cripte cu conținut seros.

Ulterior, prin aderențele consecutive prezenței fibrinei și distrucțiilor epiteliale, poate surveni blocarea lumenului tubar, cu posibilitatea producerii **piosalpinxului** (trompă destinsă și plină cu puroi) sau a **hidrosalpinxului** (transudat acelular în lumenul tubar).

Salpingita tuberculoasă constituie prima localizare a infecției tuberculoase la nivelul aparatului genital feminin și este de obicei bilaterală. Infecția trompei se produce pe cale hematogenă, cu punct de plecare o tuberculoză pulmonară sau cu altă localizare, sau direct prin ostiumul tubar abdominal, în cazul unei peritonite tuberculoase.

Macroscopic, leziunile sunt de tip miliar sau ulcero-cazeos. În **forma miliară**, trompele apar îngroșate, congestionate, cu numeroase granulații albicioase-gălbui pe suprafața mucoasei (tuberculi miliari); franjuri

mucoasei se hipertrofiază și fuzionează. În tuberculoza **ulcero-cazeoasă** se observă zone extinse de necroză cazeoasă, cu aglutinarea franjurilor mucoasei. *Microscopic*, se remarcă granuloame giganto-epitelioide, unele cu necroză cazeoasă care pot interesa toate straturile peretelui tubar.

Prin obliterarea ostiumului abdominal, materialul cazeo-purulent este reținut endotubar, constituindu-se **piosalpinxul tuberculos** sau **abcesul rece tubar**. Salpingita tuberculoasă este o cauză importantă a infertilității la femei.

SARCINA ECTOPICĂ

Sarcina ectopică rezultă din implantarea ovulului fecundat în alte structuri decât endometrul. Peste 90% din sarcinile ectopice se localizează în trompa uterină (sarcina tubară ampulară, istmică, interstițială sau infundibulară).

În 50% din cazuri, sarcina tubară este rezultatul împiedicării trecerii produsului de concepție de-a lungul trompei, ca urmare a coalescenței franjurilor mucoasei sau a tulburărilor de motilitate tubară, secundare salpingitelor sau endometriozei. Pentru restul cazurilor, cauza e necunoscută. Sarcina ectopică se manifestă, de obicei, prin sângerări uterine anormale după o perioadă de amenoree. Peretele subțiat al trompei uterine se rupe, de regulă, după 12 săptămâni de gestație, cu hemoragie endotubară (hematosalpinx) sau în cavitatea peritoneală.

Ruptura sarcinii interstițiale produce, de obicei, hemoragii importante, în legătură cu vascularizația bogată a acestei regiuni și cu vârsta mai înaintată a sarcinii. Sarcina istmică se rupe în general mai precoce (în primele 6 săptămâni), peretele muscular mai subțire și mai rigid al acestui segment nepermițând o distensie prea mare. În schimb, sarcina ampulară poate evolua o perioadă mai lungă de timp, ca urmare a distensibilității mai mari a peretelui tubar la acest nivel.

TUMORILE TROMPEI UTERINE

Tumorile trompei uterine se întâlnesc foarte rar. Cea mai obișnuită **tumoră benignă** este **tumora adenomatoidă**, o tumoră mică, de origine mezotelială, constituită din celule mezoteliale benigne care tapetează fante de dimensiuni reduse. Pentru confirmarea originii mezoteliale sunt utili markerii IHC precum D2-40 și calretinina.

Tumorile maligne tubare

Incidența carcinoamele tubare primare a fost apreciată la mai puțin de 1% din totalul cancerelor ginecologice, dar o serie de dovezi mai recente sugerează că incidența lor este mai mare. Femeile cu mutații ale genelor

BRCA1 și BRCA2 au un risc mult mai mare de a dezvolta carcinom tubar decât ovarian, motiv pentru care sunt candidate pentru salpingo-ovarectomia bilaterală profilactică. Mai mult, se pare că o serie de carcinoame seroase de grad înalt sporadice, clasic considerate a avea origine ovariană sau peritoneală, iau naștere, de fapt, din trompa uterină. Leziunea preinvazivă pentru carcinomul seros de grad înalt este carcinomul seros intraepitelial tubar (STIC – *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*).

Macroscopic, tumorile tubare se prezintă ca mase tumorale localizate sau cu creștere difuză, moi, gri-rozate, friabile, cu arii de hemoragie și necroză.

Microscopic, adenocarcinoamele tubare pot fi carcinoame seroase (70%), endometrioide (10%) sau alte subtipuri (20%).

PATOLOGIA OVARULUI

INFLAMAȚIILE OVARULUI

Denumite ooforite, inflamațiile ovarului sunt leziuni puțin obișnuite și de obicei secundare unor salpingite gonococice ori de altă etiologie sau unor peritonite care au complicat o apendicită sau alte afecțiuni. Reacțiile inflamatorii ale ovarelor sunt similare celor produse în orice altă parte a organismului, ele prezentându-se adeseori sub forma abceselor acute sau cronice.

CHISTURILE NON-NEOPLAZICE ALE OVARULUI

Chisturile ovariene non-neoplazice sunt leziuni frecvente. Cu excepția chisturilor seroase, rezultate din invaginarea epiteliului ovarian de suprafață, aproape toate celelalte derivă din foliculii ovarieni.

Chisturile foliculare se întâlnesc la orice vârstă înainte de menopauză. Sunt uniloculare, unice sau multiple, uni- sau bilaterale și au în general dimensiuni reduse, depășind numai rareori 5 cm diametru. Conțin lichid clar filant și uneori proemină pe suprafața ovarului. Au perete subțire, constituit spre interior din celule de granuloasă (celule mici, cubice, cu nuclei uniformi și citoplasmă puțină), iar spre exterior dintr-un strat de celule tecale (celule alungite, de dimensiuni reduse).

Chisturile foliculare se dezvoltă din foliculii ovarieni, probabil sub influența secreției anormale de gonadotropine hipofizare. Chisturile persistente determină, la copii, pubertate precoce iar la femeile adulte, tulburări ale ciclului menstrual. Se pot complica cu hemoragii ușoare intraperitoneale.

Chisturile luteale se formează prin întârzierea rezoluției corpului galben, cu exudație sero-sanguinolentă în porțiunea centrală a acestuia. Sinteza în continuare a progesteronului antrenează neregularități menstruale, iar ruptura chistului poate fi urmată de hemoragii ușoare în cavitatea abdominală. Chistul luteal este unilocular, cu diametrul de 3-5 cm și conține lichid sero-sanguinolent sau cheaguri sanguine. Peretele său, de culoare galbenă este constituit din numeroase celule de granuloasă luteinizate - celule mari, rotunde sau poliedrice, cu citoplasma eozinofilă, fin vacuolară, datorită lipidelor.

Ovarul polichistic (sindromul Stein-Leventhal) se caracterizează prin anovulație persistentă, chisturi mici subcapsulare multiple și manifestări clinice cauzate de secreția excesivă de androgeni. Se întâlnește la femei tinere cu oligomenoree (reducerea frecvenței menstruației), infertilitate, hirsutism și uneori cu obezitate.

Ovarele sunt mărite în volum, cu suprafața netedă (reflectând absența ovulației), corticala îngroșată, gri-albicioasă, presărată cu numeroase chisturi cu diametrul sub 1 cm. *Microscopic*, se observă frecvenți foliculi în stadii inițiale de dezvoltare, foliculi atretici și numeroase chisturi mărginite de celule de granuloasă, teaca internă luteinizată este hipertrofiată și hiperplaziată. Corpii galbeni și albicans lipsesc (semnifică absența ovulației).

TUMORILE OVARULUI

La nivel global, cancerul ovarian este al șaptelea cel mai frecvent cancer și a șasea cauză de deces prin cancer la femei. În 2021, în Europa au existat 67.000 de cazuri de cancer ovarian. Anual, cancerul ovarian cauzează peste 44.000 de decese în Europa, continentul cu cele mai mari rate de cancer ovarian din lume.

Cancerul ovarian are un prognostic rezervat, cu rată de supraviețuire la 5 ani de 46% în Europa, din cauza absenței simptomelor în stadiile timpurii ale bolii și a unor teste care să depisteze maladia în aceste stadii. Aproximativ 70-75% din femei se prezintă cu boală în stadii avansate (boală extinsă pelvin) în momentul diagnosticului. Cancerele ovariene se extind local, cu diseminare intraabdominală și rareori pe cale sanguină.

O serie de studii subliniază rolul factorilor familiali în apariția cancerului ovarian. S-a dovedit că mutațiile genelor BRCA1 și BRCA2 sunt responsabile pentru un procent semnificativ de carcinoame ovariene seroase de grad înalt.

Marea varietate structurală a cancerului ovarian creează serioase dificultăți în clasificarea acestor tumori (sunt descrise peste 100 tipuri de

tumori ovariene). Histologic se diferențiază următoarele tipuri principale de tumori ovariene:

- tumori ale epiteliului de înveliș;
- tumori cu celule germinale;
- tumori ale stromei gonadale și ale cordoanelor sexuale;
- tumori secundare (metastaze).

Tabel 9. Date despre incidența, principalele subtipuri histologice și markerii IHC utilizați pentru diagnosticul principalelor tumorilor ovariene:

Origine	Epiteliul de înveliș		Celulele germinale		Stroma gonadală și cordoanele sexuale		Alte origini (metastaze ovariene)
Frecvență	65-70%		15-20%		5-10%		5%
Proporția tumorilor maligne	90%		3-5%		2-3%		-
Grupa de vârstă afectată	>20 de ani		0-25 de ani		Toate vârstele		Variabilă
Subtipuri microscopice	Tumori seroase Tumori mucinoase Tumori endometrioidice Tumori cu celule clare Tumori cu celule tranziționale/tumora Brenner		Disgerminom Teratom matur Teratom imatur Carcinom embrionar Tumora de sinus endodermal Coriocarcinom		Fibrom ovarian Tecom Tumora de granuloasă Tumora cu celule Sertoli-Leydig		
Markeri IHC utili în diagnostic	+	-	+	-	+	-	Specifici tumorii primare
	CA125 CK7 EMA LeuM1 AE1/AE3	CK20 Calretinin α -inhibin Uroplakin	OCT4 α FP c-kit	CK7 CK20 Vimentin	Vimentin Calretinin α -inhibin CD99	CK7 EMA	

Tumorile epiteliului de înveliș

Reprezintă 65-70% din totalul tumorilor ovariene și pot fi benigne, borderline (cu potențial malign redus) sau maligne.

Manifestările clinice sunt nespecifice: dureri abdominale sau pelvine, mărirea în volum a abdomenului, simptome gastrointestinale determinate de

diseminarea metastatică, rareori sindroame paraneoplazice endocrine sau non-endocrine. Examenul clinic și imagistic relevă tumoră unică sau multiplă anexială, ascită, interesare peritoneală. Nivelul seric al CA125 este adesea crescut în tumorile seroase, iar al CA19.9 este crescut în tumorile mucinoase.

Tumori epiteliale benigne

Tumorile epiteliale benigne ale ovarului sunt de regulă tumori chistice, **chistadenoame seroase sau mucinoase** și se întâlnesc, în general, între 20 și 60 de ani. Ating adeseori dimensiuni apreciabile, putând depăși 20-30 cm diametru.

Chistadenoamele seroase/chistadenoamele papilare seroase sunt de obicei tumori uniloculare și în aproximativ 15% din cazuri se dezvoltă bilateral, conțin lichid seros clar și au un perete subțire translucid, tapetat de celule cilindrice ciliate dispuse pe un singur rând. Uneori pot fi observate, pe pereții chistului, numeroase formațiuni papilare constituite din axe conjunctivo-vasculare tapetate, de asemenea, de un rând de celule cilindrice sau cubice, ciliate și neciliate (de tip secretor), mai puțin numeroase (chistadenoame papilare seroase). Chistadenoamele seroase se pot maligniza.

Chistadenoamele mucinoase se numără printre cele mai frecvente tumori ovariene. Sunt, cel mai adesea, unilaterale, constituite din multiple cavități inegale, pline cu material mucinos, gălbui-gelatinos. *Microscopic*, cavitățile chistice sunt tapetate de un rând de celule epiteliale cilindrice mucinoase, cu nucleii situați bazal. Pe pereții unor cavități chistice se pot întâlni uneori vegetații papilifere conjunctivo-epiteliale. Malignizarea chistadenoamelor mucinoase este frecventă.

Tumorile endometrioid benigne sunt reprezentate de chistadenoame, adenofibroame/chistadenofibroame endometrioid, în funcție de existența și bogația componentei stromale (fibrom). Structurile chistice/glandulare/polipoide sunt tapetate de celule cubice sau columnare similare celor din glandele endometriale.

Tumora Brenner este o tumoră ovariană benignă rară, nefuncțională, întâlnită la orice vârstă, dar mai ales după 50 de ani. Este de obicei unilaterală, are mărime variabilă, de la câțiva mm la peste 8 cm diametru și este constituită din cuiburi de celule epiteliale de tipul epiteliului tranzitional, înglobate într-o stromă fibroasă densă. Cuiburile epiteliale pot fi compacte sau conțin mici cavități chistice pline cu mucină, mărginite de celule mucosecretante.

Tumori epiteliale cu potențial malign redus

Denumite și "*borderline*", aceste tumori reprezintă un grup de neoplazii ovariene cu prognostic foarte bun, în ciuda unor trăsături histologice care sugerează caracterul malign. Se întâlnesc, de regulă, între 20 și 60 de ani și pot fi tumori *borderline* seroase, mucinoase, endometrioides sau Brenner. Tumorile seroase la limita malignității sunt adeseori bilaterale și prezintă numeroase formațiuni papilifere care, spre deosebire de cele din chistadenoamele benigne, au epiteliul stratificat, cu atipii nucleare și mitoze. Aceste criterii sunt valabile și pentru tumorile mucinoase la limita malignității, tumori în care papilele nu sunt așa evidente. Ca regulă generală, invazia stromei de către celulele epiteliale reprezintă un indiciu sigur de malignitate, obligând la încadrarea leziunii în grupul tumorilor epiteliale maligne, microinvazive sau invazive.

Tumori epiteliale maligne

Tumorile epiteliale maligne ale ovarului se întâlnesc mai frecvent între 40 și 60 de ani și îmbracă aspecte variate.

Carcinomul seros, cea mai obișnuită tumoră malignă ovariană, se clasifică în *carcinom seros de grad jos/reduc* și *carcinom seros de grad înalt/crescut*, cele două categorii de tumori având patogenie, aspecte clinice și morfologice diferite.

Macroscopic, carcinoamele seroase de grad redus sunt similare tumorilor seroase *borderline*. *Carcinoamele seroase de grad înalt* sunt frecvent bilaterale (2/3 din cazuri), predominant chistice și papilare sau solide și au consistență variabilă.

Microscopic, carcinoamele seroase de grad jos/reduc sunt asemănătoare tumorilor seroase *borderline*, având arhitectură papilară, dar prezintă invazie stromală extinsă. În stroma tumorii se găsesc adeseori concrețiuni lamelare calcificate (corpi psamomatoși). *Psamocarcinomul seros* reprezintă o variantă rară a carcinomului seros de grad jos/reduc, caracterizat prin corpi psamomatoși prezenți în peste 75% din cuiburile de celule tumorale. *Carcinoamele seroase de grad înalt/crescut* au adesea arhitectură papilară sau micropapilară (papile fără ax conjunctiv), dar cu aspecte citologice de grad înalt: nuclei marcat variabili ca dimensiune, aspecte de multinucleere, nucleoli proeminenți, eozinofili; corpii psamomatoși sunt rareori prezenți (20% din cazuri).

Supraviețuirea la 5 ani pentru carcinoamele seroase de grad crescut este în jur de 40%. În stadiul metastatic al bolii, supraviețuirea la 5 ani se reduce la 10-20%.

Carcinomul mucinos constituie peste 10% din totalul cancerelor ovariene și în 25% din cazuri se dezvoltă bilateral, putând atinge dimensiuni impresionante (50 cm diametru). Este o tumoră chistică multiloculară cu frecvente arii compacte, solide, uneori cu focare de necroză și hemoragie. *Microscopic* este evidentă invazia stromei și adesea infiltrarea capsulei. Formele bine diferențiate se caracterizează prin prezența pseudolumenelor glandulare mărginite de celule maligne cilindrice mucosecretante. În carcinoamele mucinoase slab diferențiate, formarea de glande este redusă, predomină cuiburile și cordoanele neregulate de celule tumorale cu atipie semnificativă și mitoze frecvente.

Pacientele cu tumori maligne mucinoase au un prognostic foarte bun dacă tumora este limitată la ovar și rezervat când tumora este extinsă în afara ovarului.

Carcinomul mucinos ovarian primar trebuie discriminat de metastaza ovariană a unui carcinom mucinos cu punct de plecare la nivelul intestinului, apendicelui, pancreasului, tractului biliar, stomacului sau colului uterin. Pentru carcinomul metastatic pledează bilateralitatea, un model de creștere multinodular și aspectele evidente de invazie vasculară.

Carcinomul endometrioid reprezintă în jur de 20% din cancerele ovariene, se întâlnește mai frecvent după menopauză, adesea ca tumoră bilaterală. Tumora, cu diametrul variind de la 2 cm la peste 30 cm, poate fi chistică, dar este mai ales solidă, cu zone de necroză. Aspectul *microscopic* este similar cu al carcinomului endometrioid endometrial, iar prognosticul este mai bun comparativ cu al carcinoamelor seroase.

În jur de 40% dintre tumori se asociază cu focare de endometrioză ovariană sau pelvină, iar 15-20% din cazuri asociază și un carcinom endometrial, ceea ce sugerează existența factorilor de risc similari.

Carcinoamele endometrioidice ovariene asociate cu cele de endometriu au un prognostic foarte bun dacă sunt limitate la aceste organe. Rareori, unul dintre acestea poate reprezenta metastaza celuilalt.

Carcinomul cu celule clare constituie aproximativ 5-10% din cancerele ovariene, se dezvoltă de obicei după menopauză și se asociază frecvent cu endometrioza pelvină și cu hipercalcemie paraendocrină.

Macroscopic se prezintă ca o tumoră de dimensiuni variabile, solidă, chistică sau mixtă (arii solide și chistice), cu conținut seros, mucinos sau ciocolatiu. *Microscopic*, tumora este constituită din plaje, papile, tubi și chisturi mărginite de celule cu citoplasma clară (bogată în glicogen) și nuclei cu pleomorfism variabil și activitate mitotică mai redusă.

Prognosticul pacientelor cu carcinom cu celule clare este ușor mai nefavorabil decât al celor cu carcinom seros ovarian. Supraviețuirea la 5 ani este de 69% în stadiul I și de numai 4% în stadiul IV.

Variante mai rare de tumori maligne ovariene: carcinomul seromucinos, tumora Brenner malignă, carcinomul nediferențiat, carcinosarcomul, carcinomul cu celule mici etc.

Tumorile cu celule germinale

Tumorile cu celule germinale constituie 15-20% din totalul tumorilor ovarului, iar formele maligne reprezintă 2% din cancerele ovarului. Aproximativ 95% dintre aceste tumori sunt tumori cu evoluție benignă (chistul dermoid, teratomul chistic matur) care apar la femeia adultă, în timp ce la copii și la femei tinere, tumorile cu celule germinale pot evolua malign.

Disgerminomul este o tumoră rară, bilaterală în 20% din cazuri, întâlnită mai ales între 10 și 30 de ani. Se dezvoltă din celulele germinale primordiale, iar *microscopic* amintește aspectul seminomului testicular, cu celule monotone cu citoplasma clară, bogată în glicogen și cu infiltrat limfocitar în septurile fibroase care separă cuiburile de celule tumorale. Similar seminomului testicular, este radiosensibil și are un prognostic foarte optimist.

Teratomul matur chistic (chistul dermoid) este o tumoră chistică, de regulă uniloculară, care conține un material galben-brun (sebum) și fire de păr. Peretele intern al chistului este neted, albicios și prezintă uneori una sau mai multe proeminențe polipoide rotunjite (protuberanțele Rokitansky), care pot conține dinți sau rudimente de organe. *Microscopic*, majoritatea tumorilor de acest tip sunt constituite din epiteliu stratificat scuamos cheratinizat, glande sebacee și foliculi piloși. Nodulii Rokitanski sunt alcătuiți din elemente tisulare mature care provin din cele trei straturi germinative (ectoderm, mezoderm și endoderm): țesut muscular neted, țesut cartilagos, osos, glande sudoripare, epiteliu respirator, rudimente de intestin subțire, țesut tiroidian, cerebral etc. Malignizarea teratomului matur chistic poate surveni, dar rar (1% din cazuri). **Struma ovarii** este un teratom chistic alcătuit predominant din țesut tiroidian (teratom monodermal).

Teratomul imatur conține țesuturi imature sau embrionare și se întâlnește mai ales la femei tinere, sub 20 de ani. Este o tumoră predominant solidă și lobulată, presărată cu numeroase chisturi mici. În componența sa pot fi observate diferite țesuturi, inclusiv țesut nervos (rozete neuroepiteliale și elemente gliale imature), glandular etc. Prognosticul depinde de gradul de

diferențiere a tumorii care se stabilește în funcție de cantitatea de țesut neural imatur.

Alte tumori cu celule germinale ale ovarului sunt: tumora de sinus endodermal, carcinomul embrionar, coriocarcinomul, poliembriomul, gonadoblastomul etc.

Tumorile stromei gonadale și ale cordoanelor sexuale

Reprezintă 5-10% din totalul tumorilor ovariene primare și sunt clasificate pe baza tipului de celule care compun tumora: celule de granuloasă, tecale, Sertoli, Leydig, fibroblaste etc. Majoritatea sunt tumori benigne sau cu un grad redus de malignitate.

Fibromul ovarian, cea mai frecventă tumoră stromală a ovarului, se întâlnește la orice vârstă, având însă incidența maximă în perioada perimenopauzală și evoluează benign. Este o tumoră solidă, dură, albicioasă-sidefie pe suprafața de secțiune. *Microscopic*, tumora amintește aspectul stromei corticalei ovariene normale, fiind alcătuită din fibroblaste bine diferențiate și o cantitate variabilă de fibre de colagen (structură similară fibromului de țesut conjunctiv comun). În 50% din cazuri se însoțește de ascită și uneori și de hidrotorace (sindromul Meigs), care dispar după extirparea tumorii.

Tecomul, dezvoltat în postmenopauză, este o tumoră benignă funcțională care, prin secreția de estrogeni, poate produce hiperplazia endometrului, cu hemoragii neregulate sau chiar cancer endometrial. Se localizează unilateral, ca o masă tumorală solidă, de consistență fermă, cu diametrul de 5-10 cm, gălbuie pe suprafața de secțiune. *Microscopic*, celulele tumorale sunt mari și alungite sau rotunjite, cu citoplasma vacuolară (datorită conținutului de lipide) și sunt dispuse în cuiburi separate prin benzi colageno-hialine.

Tumora de granuloasă, o tumoră funcțională care secretă estrogeni, se dezvoltă în majoritatea cazurilor după menopauză, fiind neobișnuită înainte de pubertate. Prezintă un grad scăzut de malignitate, sugerat de potențialul său de invazie locală și de producere, uneori, a metastazelor la distanță.

Tumora, de obicei unilaterală, este circumscrisă, are suprafața netedă sau ușor nodulară și un diametru variabil, de la câțiva mm la peste 30 cm. Suprafața de secțiune este gălbui-palidă sau gri, compactă sau presărată cu numeroase chisturi mici. Celulele tumorale, rotunde sau poligonale, cu

citoplasma clară și nucleu alungit, adesea clivat ("în bob de cafea") sunt dispuse în plaje largi, insule sau trabecule anastomozate. Uneori, aranjamentul acestor celule în jurul unor spații centrale (corpii Call-Exner) realizează un aspect folicular caracteristic.

Tumora cu celule Sertoli-Leydig este o tumoră rară, funcțională (secretă androgeni), cu efect masculinizant. Se întâlnește mai frecvent la femei tinere și în aproximativ 20% din cazuri evoluează malign.

Localizată unilateral, tumora are dimensiuni ce variază de la câțiva mm la 5-15 cm diametru, este solidă, de obicei lobulată, de culoare galben-bej. Aspectul *microscopic* variază de la forme bine diferențiate, cu structură tubulară adenomatoasă, până la forme slab diferențiate, constituite din celule fuziforme de tip sarcomatos.

Metastazele ovariene

Tumorile ovariene secundare constituie 5% din cancerele ovarului și reprezintă însămânțări ale unor cancere mamare, colorectale, gastrice, uterine etc. Ovarul este frecvent interesat în cursul leucemiilor și limfoamelor.

Se prezintă ca leziuni microscopice sau ca mase tumorale cu dimensiuni importante.

Tumora Krukenberg reprezintă un tip particular de metastază carcinomatoasă ovariană, adeseori bilaterală (~75% din cazuri), constituită din cuiburi de celule pline cu mucus - celule "în inel cu pecete". De cele mai multe ori tumora primară este un carcinom cu celule "în inel cu pecete" gastric sau colonic.

VII. MORFOPATOLOGIA GLANDEI MAMARE

INFLAMAȚIILE GLANDEI MAMARE

Inflamațiile glandei mamare (mastitele), pot fi acute sau cronice.

Mastita acută, de regulă de etiologie bacteriană, poate fi întâlnită la orice vârstă, dar de cele mai multe ori este în strânsă relație cauzală cu lactația. Este mai frecventă la primipare, în primele săptămâni după naștere (mastita de lactație), agentul etiologic incriminat fiind în majoritatea cazurilor stafilococul auriu sau streptococul piogen. Stagnarea laptelui predispune la infecție care se propagă dinspre mamelon (pe cale canaliculară), fiind favorizată de excoriații/fisuri/ulcerații/deformări congenitale ale mamelonului. *Macroscopic*, în glanda mamară apar zone tumefiate, indurate, congestionate și foarte dureroase, la compresiunea cărora se poate exprima exsudat purulent prin mamelon. *Microscopic*, acinii glandulari și țesutul conjunctiv stromal sunt sediul unei inflamații sero-fibrinoase care evoluează spre constituirea de abcese, adeseori multiple, sau spre o inflamație supurativă difuză de tipul flegmonului. Abcesele se pot forma și în țesutul adipos perimamar (paramastite).

Mastita cronică (ectazia ductală sau mastita cronică cu plasmocite) se întâlnește mai frecvent în decada a 5-a și a 6-a de viață, de obicei la multipare, foarte probabil în legătură cu obstrucția ductelor mamare prin material de secreție condensat, deshidratat. *Macroscopic*, în glanda mamară se identifică zone slab conturate de indurație, la compresiunea cărora se elimină, pe suprafața de secțiune, dopuri de material brânzos. *Microscopic*, ductele galactofore mari și mijlocii sunt dilatate, pline cu resturi necrotice granulare, eozinofile în care pot fi identificate macrofage încărcate cu lipide. Epiteliul ductal persistă doar pe alocuri, în cea mai mare parte fiind atrofiat sau necrozat și detașat. Periductal este prezent un infiltrat inflamator bogat, alcătuit din neutrofile, limfocite, histiocite, celule gigante multinucleate. În unele cazuri, infiltratul celular este predominant plasmocitar. Ocazional pot fi observate granuloame inflamatorii în jurul unor cristale de colesterol. Fibroza, uneori marcată, poate produce aspectul în „coajă de portocală” al pielii, similar celui din cancerul mamar. Interesul clinic al leziunii este legat de posibilitatea confuziei macroscopice și mamografice cu cancerul mamar.

MODIFICAREA/BOALA FIBRO-CHISTICĂ

Termenul de modificare/boală fibro-chistică a glandei mamare se referă la un ansamblu de aspecte morfologice care pot fi sistematizate în următoarele tipuri de leziuni:

- formarea de chisturi și fibroză (modificarea fibro-chistică simplă, neproliferativă);
- hiperplazia epitelială ductală și lobulară (modificarea fibro-chistică proliferativă);
- adenoza sclerozantă.

Dintre acestea, hiperplazia epitelială ductală, în forma sa atipică, crește riscul dezvoltării cancerului mamar. Modificarea fibro-chistică este mai frecventă între 20 și 40 de ani, incidența sa scăzând progresiv după menopauză. Tulburările hormonale, în esență excesul de estrogeni, par a fi implicate în producerea leziunilor.

Modificarea fibro-chistică simplă, neproliferativă are ca trăsături caracteristice sporirea stromei fibroase și dilatarea, în grade variate, a ductelor terminale, cu formare de chisturi de dimensiuni diferite. Este forma cea mai frecventă de modificare fibro-chistică, localizată unilateral, mai rar bilateral. *Macroscopic* se caracterizează prin prezența, în glanda mamară, a unui/unor noduli slab conturați, de consistență elastică, mobili față de țesuturile vecine și care pe secțiune au aspectul unor zone fibroase albicioase, presărate cu numeroase chisturi de dimensiuni variate, pline cu lichid galben-verzui sau brun-roșiatic. *Microscopic*, epiteliul care tapetează chisturile este cubic, cilindric sau aplatizat. Adesea sunt prezente și chisturi mărginite de celule mari, poligonale, cu citoplasmă eozinofilă granulară abundentă și nuclei mici, rotunzi, hipercromi, amintind epiteliul apocrin al glandelor sudoripare - așa-numita *metaplazie apocrină*. Aceste celule pot forma ocazional proiecții papilifere endochistice.

Modificarea fibro-chistică proliferativă, însoțită întotdeauna de **hiperplazie epitelială**, este o variantă a modificării fibro-chistice în care se remarcă, *microscopic*, proliferarea epiteliului care mărginește ductele terminale și acinii. Această proliferare poate deveni cu timpul exuberantă, formând uneori structuri papilare spre lumenul ductelor destinate. În unele cazuri, celulele epiteliale proliferate intraductal prezintă grade variate de atipie celulară și arhitecturală (hiperplazie atipică), crescând astfel riscul apariției unui cancer.

Adenoza sclerozantă este o altă variantă a modificării fibro-chistice, care se caracterizează histologic prin proliferarea ductelor mici/acinilor, însoțită de fibroză intralobulară. *Macroscopic*, ariile de adenoză sclerozantă pot fi mascate de prezența modificărilor chistice, dar de obicei au o consistență fermă. *Microscopic*, proliferarea ductelor terminale și a acinilor poate realiza zone cu aspect de glande mici, cuiburi și cordoane de celule incluse într-o stromă fibroasă. Aranjamentul lobular este păstrat. În *adenoză*, structurile glandulare, bine definite, și mărginite de două straturi de celule, sunt tasate reciproc și dispuse „spate în spate”. Stroma dezvoltată excesiv

distorsionează și comprimă glandele în *adenoza sclerozantă*. Diagnosticul diferențial cu carcinomul mamar poate fi uneori dificil.

TUMORILE GLANDEI MAMARE

TUMORILE BENIGNE

Fibroadenomul

Este cea mai frecventă tumoră benignă a glandei mamare, întâlnită cu precădere la femei tinere, între 20 și 40 de ani. Rezultă din proliferarea neoplazică concomitentă a structurilor glandulare și a țesutului fibros al glandei mamare.

Macroscopic, tumora se dezvoltă mai frecvent în cadranul supero-extern al glandei mamare, ca o formațiune nodulară bine circumscrisă, încapsulată, rotundă sau lobulată, fermă/elastică, mobilă față de planurile vecine, cu dimensiuni cuprinse, în general, între 2 și 4 cm, rareori putând atinge dimensiuni considerabile - fibroadenomul gigant (10 - 15 cm diametru). Pe suprafața de secțiune are culoare gri-albicioasă. Fibroadenoamele cresc mai rapid în timpul sarcinii și își încetează creșterea sau chiar regresează după menopauză. Deși sunt hormono-dependente, relația cauzală dintre hormoni și dezvoltarea acestor tumori nu este încă precizată.

Microscopic se descriu fibroadenoame *pericanaliculare* și *intra canaliculare*. În primul caz, țesutul fibroconjunctiv se dispune în manșoane în jurul ductelor galactofore proliferate. În fibroadenomul intracanalicular, proliferarea conjunctivă, mai marcată și inegală, împinge și deformează ducturile galactofore imprimându-le un aspect "în coarne de cerb". Ductele sunt tapetate de un strat epitelial dublu (ca în lobulii mamari normali) sau cu grade variate de hiperplazie.

Tumora phyllodes

Reprezintă a tumoră fibroepitelială cu origine în stroma intralobulară, care afectează cel mai frecvent femeile în decada a 5-a de viață. Numită și fibroadenom gigant, se prezintă de obicei ca o tumoră de dimensiuni mari (5–15 cm diametru), deși există și cazuri de tumori phyllodes mici. În funcție de celularitatea componentei stromale, activitatea mitotică și raportul cu țesuturile din jur, sunt descrise forme benigne, borderline și maligne.

Macroscopic, forma benignă este net circumscrisă, cu suprafața de secțiune gri-albicioasă, lucioasă, în timp ce forma malignă este slab circumscrisă, cu invazia țesuturilor din jur, focare de necroză și hemoragie.

Microscopic se remarcă aspectul mixt, stromal și epitelial al

proliferării. Tumora phyllodes benignă are limite bine definite și o stromă hipercelulară, alcătuită din fibroblaste și miofibroblaste fără atipii, iar componenta epitelială este reprezentată de structuri glandulare benigne. Forma borderline are margini infiltrative, celularitate moderată (intermediară între formele benigne și maligne) și mitoze ușor decelabile. În varianta malignă a tumorii (întâlnită în 10% din cazuri) se remarcă aspecte atipice la nivelul componentei stromale stromale: celularitate bogată, diferențieri de tipul chondro-, osteosarcomului etc și mitoze frecvente. Formele borderline prezintă tendință la recurență locală post-excizie chirurgicală, în timp ce formele maligne pot metastaza pe cale hematogenă.

Papilomul intraductal

Papilomul intraductal este o tumoră de regulă solitară, cu diametrul de câțiva mm, dezvoltată în ductele galactofore principale subareolare (papilom central/solitar), care determină adeseori scurgeri mamelonare seroase sau sero-sanguinolente. *Microscopic*, tumora este constituită din axe conjunctivo-vasculare tapetate de un strat dublu de celule epiteliale: celule cubice sau cilindrice spre lumen și celule mioepiteliale rotunjite spre stromă. Papilomul intraductal solitar are un risc mai redus de transformare malignă comparativ cu *papilomatoza intraductală* care se caracterizează prin prezența papiloamelor periferice multiple, dezvoltate din unitățile ductulo-lobulare terminale (TDLU- Terminal Duct Lobular Unit) sau din ductele terminale.

TUMORILE MALIGNE

Cancerul mamar este cea mai frecventă tumoră malignă întâlnită la sexului feminin. Mortalitatea specifică are tendința de a crește, în ciuda progreselor remarcabile realizate în domeniul diagnosticului precoce și al terapiei adjuvante/neoadjuvante.

Studiile epidemiologice și clinice sugerează implicarea unor **factori multipli în creșterea riscului** de apariție a cancerului mamar:

- factorii genetici par să dețină un rol important, subliniat de frecvența semnificativ crescută a cancerului mamar printre rudele de gradul I și II ale pacientelor cu cancer mamar (mamă, soră, fiică); în 25% din cazurile de cancer mamar cu caracter familial au fost identificate mutații ale genelor BRCA1 și/sau BRCA2; femeile cu aceste mutații prezintă risc crescut de a dezvolta cancer mamar, care apare la vârste mai tinere și cancer ovarian;
- înaintarea în vârstă crește riscul de apariție a cancerului mamar; se estimează că una din 8 femei care trăiesc până la vârsta de 90 de ani

- va dezvolta cancer mamar; cancerul mamar este rar înaintea vârstei de 25 de ani, iar vârsta medie de apariție este de 64 de ani;
- dezechilibrele hormonale, în esență excesul estrogenilor endogeni, ar putea explica riscul crescut pentru cancer mamar la femeile cu menarhă precoce, menopauză tardivă, la nulipare sau la cele la care prima sarcină a survenit la o vârstă mai înaintată; utilizarea estrogenilor exogeni post-menopauză, pentru prevenția osteoporozei, reprezintă un factor de risc pentru apariția cancerului mamar;
 - factorii de mediu, în special cei alimentari (grăsimile, cafeina, consumul moderat de alcool) sunt responsabili de variația geografică a frecvenței cancerului mamar;
 - obezitatea sporește riscul prin sinteza crescută de estrogeni în țesutul adipos;
 - radiațiile: s-a remarcat frecvența mai crescută a cancerului mamar la femeile care au supraviețuit exploziilor atomice și la cele cu examinări radiologice repetate;
 - modificarea fibro-chistică proliferativă cu hiperplazie epitelială atipică reprezintă un factor de risc pentru cancerul mamar.

Rezultatele cercetărilor actuale confirmă ideea, mai veche, conform căreia cancerul mamar reprezintă un grup heterogen de boli, cu prognostic și opțiuni terapeutice diferite. Acest aspect a fost confirmat de studiul expresiei genelor care a condus la conturarea unor subtipuri moleculare de cancer mamar care explică de ce paciente care au tumori cu același tip histologic, grad de diferențiere și stadiu, pot avea evoluție diferită.

Majoritatea cancerelor mamare umane se dezvoltă din TDLU în care structurile epiteliale sunt tapetate de două straturi de celule epiteliale: stratul intern (luminal) și stratul extern (bazal) al celulelor mioepiteliale. Conform clasificării OMS, cancerul mamar prezintă o varietate de tipuri histopatologice (mai mult de 20), unele dintre acestea cu trăsături clinice și prognostice particulare: ductal, lobular, tubular, cribriform etc.

Deși clasificarea moleculară a tumorilor mamare se bazează pe studiul profilului molecular al acestora, ea se poate realiza utilizând trei markeri uzuali: receptori de estrogen (ER), receptori de progesteron (PR), expresia proteinei HER-2/neu (HER2); unele clasificări mai recente utilizează și un al patrulea marker, markerul de proliferare Ki-67, astfel că se pot defini următoarele subtipuri moleculare majore de cancer mamar, cu implicații terapeutice majore:

- luminal tip A: ER+/PR+/HER2-/Ki-67<14% - 55% din cazuri
- luminal tip B: ER+/PR±/HER2±/Ki-67≥14% - 15%
- HER2: ER-/PR-/HER2+ - 15-20%
- triplu negativ: ER-/PR-/HER2- - 10%

Majoritatea tumorilor maligne ale glandei mamare sunt adenocarcinoame derivate din celulele TDLU. Ele se clasifică în:

- Carcinoame non-invazive (neinfiltrative, *in situ*):
 - Carcinomul intraductal
 - Carcinomul lobular *in situ*
- Carcinoame invazive (infiltrative):
 - Carcinomul invaziv NST (*of No Special Type*) /ductal invaziv
 - Carcinomul lobular invaziv
 - Carcinomul mucinos
 - Carcinomul tubular
 - Carcinomul apocrin
 - Carcinomul adenoid-chistic
 - Alte subtipuri.

Carcinoame neinvazive (neinfiltrative, *in situ*):

- a. **Carcinomul intraductal/ductal in situ (DCIS – *Ductal Carcinoma In Situ*)** se dezvoltă multicentric în ductele lobulare terminale care sunt progresiv destinate prin mase de celule tumorale. Câtă vreme proliferarea neoplazică se menține în lumenul ductelor respective, fără să invadeze și să depășească membrana bazală a acestora, vorbim de carcinom intraductal. Este încadrat în sistemul de stadializare pTNM ca Tis.

Tradițional, carcinomul intraductal a fost clasificat pe baza modificărilor arhitecturale, în următoarele subtipuri: solid, cribriform, papilar, micropapilar. Unii autori recunosc ca variantă arhitecturală și subtipul de DCIS „comedo” când este prezentă necroza centrală de tip „comedo”. În cadrul sistemului de gradare al OMS/WHO, se evaluează următorii parametri: atipia nucleară, prezența necrozei intraluminale, activitatea mitotică, aspectele arhitecturale. Pe baza acestor parametri, carcinomul intraductal poate avea trei grade de diferențiere: grad jos, intermediar și înalt de malignitate.

- în subtipul *comedo*, la comprimarea ariei tumorale din piesa de rezecție, din ductele dilatate se exprimă, pe suprafața de secțiune, dopuri de material necrotic și celule neoplazice, de o manieră asemănătoare dopurilor de sebum din comedoane; *microscopic*, ductele sunt pline cu celulele tumorale, arii de necroză de aspect granular, eozinofil; necroza se poate calcifica distrofic, ceea ce permite depistarea mamografică a leziunii;
- în subtipul *solid*, celulele tumorale proliferate formează mase solide în interiorul ductelor;
- subtipul *cribriform* este caracterizat printr-o proliferare de celule mici, uniforme, care delimitează lumene secundare rotunde;

- în *subtipul micropapilar*, celulele tumorale se dispun sub forma unor proeminențe epiteliale înspre lumen, fără axe fibro-vasculare;
- în *subtipul papilar*, proeminențele epiteliale endoluminale sunt mai înalte, cu axe fibro-vasculare.

În DCIS tratat exclusiv prin excizie chirurgicală se menține, în 30% din cazuri, riscul dezvoltării unui carcinom invaziv, în aceeași regiune a sânului respectiv, într-un interval de 15 - 20 de ani.

- b. **Carcinomul lobular in situ (Lobular Carcinoma in Situ – LCIS)** este o proliferare neoplazică non-invazivă care ia naștere din TDLU și este constituită din celule discoezive monotone care destind și umplu acinii/ductele. Unii autori utilizează denumirea mai cuprinzătoare de **neoplazie lobulară** care include atât leziunile de LCIS cât și pe cele de **hiperplazie lobulară atipică (Atypical Lobular Hyperplasia - ALH)**, discriminarea celor două bazându-se pe criterii imprecis definite. LCIS este diagnosticat când mai mult de jumătate din acinii unei TDLU sunt destinși de proliferarea tumorală, în timp ce ALH este diagnosticată când proliferarea tumorală interesează mai puțin de jumătate din lobul. *Microscopic*, celulele tumorale sunt discoezive, monomorfe, mici, cu nuclei rotunzi, discret pleomorfi. Există descrise 3 subtipuri de LCIS: clasic, pleomorf și florid. În ultima ediție a sistemului de stadializare TNM/AJCC (American Joint Committee on Cancer) LCIS carcinomul lobular in situ nu este încadrat ca Tis.

Carcinoame invazive (infiltrative):

Carcinomul invaziv NST reprezintă cea mai frecventă formă de cancer mamar invaziv.

Macroscopic, tumora se prezintă ca un nodul dur, de obicei cu diametrul de 2 - 5 cm, imprecis delimitat, cu contur neregulat, uneori aderent la tegument și/sau la țesuturile profunde. Pe suprafața de secțiune, țesutul tumoral apare indurat, gri-translucid, uneori presărat cu granulații gălbui-opace (ca miezul de pară coaptă). Marginile tumorii apar ancorate în țesutul din jur prin trabecule subțiri, radiare de țesut fibros. Retracția treptată a acestor expansiuni fibroase duce la deformarea pielii (piele „în coajă de portocală”) și la retracția mamelonului.

Microscopic, tumora este constituită din cuiburi și cordoane de celule epiteliale maligne incluse într-o stromă densă de țesut fibros care poate prezenta zone de hialinizare. Proliferarea fibroasă masivă din unele tumori imprimă o duritate particulară neoplasmului (carcinom schirogen sau schiros). Celulele tumorale prezintă atipie și activitate mitotică variabile. În tumorile bine diferențiate, celulele tumorale formează glande, în timp ce în cele mai puțin diferențiate ele se dispun mai ales în insule, cuiburi, trabecule.

Uneori este evidentă invazia spațiilor perineurale, a vaselor sanguine și limfatice. Tumorile sunt gradate, în funcție de formarea de glande, de atipia nucleară și de numărul mitozelor atipice, în tumori bine (G1), mediu/moderat (G2) și slab diferențiate (G3).

Boala Paget a mamelonului reprezintă, în majoritatea cazurilor, extinderea unui carcinom ductal, in situ sau invaziv, la epidermul mamelonar și al areolei mamare. Leziunea determină modificări eczematiforme ale mamelonului/areolei. *Microscopic* sunt decelate, în grosimea epidermului, celule mari, cu citoplasma clară și nuclei inegali, hiperchromi, situați central, uneori mulați pe membrana celulară (celule "în manta") - celule Paget. Prognosticul bolii Paget depinde de cel al cancerului ductal asociat.

Carcinomul lobular invaziv este, ca frecvență, a doua formă de cancer mamar invaziv. Poate exista ca formă unică sau asociat carcinomului ductal. Uneori tumora este bilaterală sau sunt prezente tumori multiple în același sân. Agresivitatea biologică a acestui tip de carcinom mamar este similară cu cea a carcinomului ductal invaziv. *Macroscopic* este o tumoră slab circumscrisă, cu contur neregulat sau îmbracă aspecte similare carcinomului ductal invaziv. *Microscopic* este constituit din celule maligne mici, destul de uniforme, dispuse mai ales "în șir indian" printre fibrele conjunctive stromale și mai puțin sub formă de cuiburi sau trabecule.

Carcinomul cu trăsături medulare este o tumoră rară (<1% din totalul carcinoamelor mamare), de obicei de dimensiuni mari (5-10 cm diametru), moale, bine circumscrisă, cenușiu-palidă pe suprafața de secțiune, adesea cu focare de necroză și hemoragie. *Microscopic*, tumora este constituită din plaje largi de celule epiteliale cu creștere sincițială, deosebit de pleomorfe, cu mitoze numeroase și o stromă conjunctivă foarte săracă, bogat infiltrată cu limfocite. În ciuda aspectului histologic care sugerează o agresivitate crescută, această formă de carcinom are un prognostic mult mai bun decât formele de carcinom invaziv descrise anterior. Sunt semnalate supraviețuiri de peste 10 ani în 70-90% din cazuri, chiar în prezența metastazelor în limfonodulii axilari. Aceste carcinoame fac parte din grupul tumorilor triplu-negative.

Carcinomul mucinos (coloid) se întâlnește de obicei la femei mai în vârstă și crește lent, ca o masă tumorală mare, moale, gri-palidă, gelatinoasă. Poate fi întâlnit în formă "pură" sau asociat cu alte tipuri de cancer mamar. În forma "pură" (componentă mucinoasă în proporție de cel puțin 90%) este alcătuit din grupuri mici de celule epiteliale care ocazional formează glande

și care plutesc în lacuri de mucină extracelulară. Această formă are un prognostic considerabil mai bun față de carcinomul invaziv ductal sau lobular. Carcinoamele mucinoase care asociază focare tumorale cu trăsături non-mucinoase sunt clasificate ca tumori mucinoase „mixte”.

Carcinomul tubular, recunoscut ca un carcinom bine diferențiat, este o un subtip rar de cancer mamar invaziv. Este alcătuit din structuri tubulare mici, cu aranjament dezordonat, infiltrativ, tapetate de un singur strat de celule tumorale (lipsește celulele mioepiteliale), cu atipie citologică minoră. Prognosticul carcinomului tubular neasociat cu alte tipuri de carcinom este excelent, obținându-se vindecarea pacientei prin excizia chirurgicală a tumorii.

Mastita carcinomatoasă sau carcinomul mamar inflamator este o formă foarte rară (1-6% din cancerele mamare) și agresivă de cancer mamar. Reprezintă o entitate clinico-patologică, nu un subtip histologic de tumoră și este diagnosticată exclusiv pe baza semnelor clinice: debut brusc, cu edem și eritem cutanat, piele cu aspect în “coajă de portocală”, în absența febrei. Modificările de tip inflamator sunt produse de blocajul limfatic și venos prin celulele canceroase care se înmulțesc în vase și diseminează rapid în glanda mamară realizând o infiltrare tumorală difuză. Astfel de carcinoame "inflamatorii" sau "acute" evoluează rapid și determină în scurt timp decesul pacientei.

Sarcoamele sânelui (fibrosarcoame, mixosarcoame, liposarcoame, leiomiomasarcoame, angiosarcoame) și **limfoamele** sunt foarte rare.

Diseminarea cancerului mamar

Invazia directă intramamară, prin infiltrarea canalelor galactofore sau a țesutului interstițial și metastazarea pe cale limfatică și hematogenă sunt obișnuite în carcinoamele mamare.

Cancerul mamar invaziv metastazează în primul rând pe **cale limfatică**, în limfonodulii regionali: axilari, mamari interni și supraclaviculari. În aproximativ 30-40% din cazurile nou diagnosticate de cancer mamar au deja metastaze în limfonodulii regionali, în principal limfonodulii axilari. Interesarea limfonodulilor axilari se corelează cu mărimea tumorii primare. Afectarea limfonodulilor mamari interni și a celor supraclaviculari este neobișnuită în absența metastazelor axilare.

Metastazele la distanță se produc cel mai frecvent în plămâni, pleură, ficat, oase, suprarenale, piele și creier.

Evoluția clinică a cancerului mamar primar variază de la pacientă la pacientă. Unele paciente prezintă o supraviețuire fără boală îndelungată, în

timp ce la altele tumora evoluează rapid, cu recidive timpurii și/sau metastazare precoce și deces. Pentru o mai bună discriminare a cazurilor cu evoluție favorabilă față de cele cu evoluție rapidă și pentru stabilirea terapiei se utilizează factorii prognostici și predictivi.

Factorii prognostici sunt utilizați pentru a aprecia evoluția și supraviețuirea pacientelor cu cancer mamar (indiferent de terapia efectuată), iar **factorii predictivi** oferă informații privind răspunsul la terapie. Un factor predictiv este util pentru o terapie țintită.

Caracterul invaziv sau non-invaziv, dimensiunea tumorii primare, metastazele limfonodulare și la distanță și invazia structurilor adiacente (tegument, mușchi scheletici) reprezintă **factori de prognostic** majori. Factorii de prognostic minori sunt reprezentați de subtipul histologic și gradul de diferențiere al tumorii. Cele mai utilizate sisteme de gradare histologică sunt sistemul Nottingham (modificarea Elston-Ellis a sistemului de gradare Scarf-Bloom-Richardson), bazat pe evaluarea formării de structuri glandulare (procentul de glande), a activității mitotice și a pleomorfismului nuclear.

Statusul ER și PR, expresia proteinei HER2 și rata de proliferare sunt cei mai importanți **factori predictivi** în cancerul glandei mamare. Prezența receptorilor hormonală (ER, PR) conferă un prognostic bun tumorilor mamare. Rata cea mai mare de răspuns la terapia hormonală se observă la pacientele cu tumori ale căror celule exprimă semnificativ ambele tipuri de receptori (ER și PR). Dacă sunt prezenți doar ER, rata de răspuns este mai mică (25-45%), iar dacă sunt absente ambele tipuri de receptori, rata de răspuns este foarte redusă (sub 10%).

Amplificarea proto-oncogenei/supraexpresia proteinei HER2 este prezentă în până la 15-20% din cazurile de cancer mamar invaziv. Proto-oncogenea HER2 este membră a familiei receptorilor factorului de creștere epidermal, fiind importantă în predicția răspunsului la Trastuzumab (Herceptin), reprezentând un exemplu de terapie eficientă îndreptată împotriva unei alterări moleculare specifice.

VIII. MORFOPATOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

MALFORMAȚIILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Malformațiile sistemului nervos central (SNC) sunt consecința tulburărilor în dezvoltarea primară a țesutului nervos și a defectelor de închidere a cutiei craniene sau a canalului rahidian. Acestea se pot grupa în:

- defecte ale tubului neural;
- anomalii ale proencefalului (diencefal + telencefal – a se vedea embriologia sistemului nervos);
- anomalii ale fosei posterioare;

Defecte ale tubului neural. Lipsa de închidere a unei porțiuni a tubului neural conduce la malformații care includ, în variate combinații, țesut nervos, meninge și structurilor de înveliș (os și țesuturi moi). Sunt cele mai frecvente malformații ale SNC, interesând mai ales măduva spinării.

Rahischizisul sau *spina bifida* este un defect în formarea arcului dorsal al vertebrelor, canalul vertebral rămânând astfel deschis. Poate fi un defect osos asimptomatic (*spina bifida occulta*) până la sever, cu segmentul afectat al măduvei spinării aplatizat, dezorganizat și asociat cu o herniere a învelișului meningeal.

Meningomielocelul este forma de spina bifida în care are loc protruzia măduvei spinării și a învelișului meningeal sub piele, prin defectul osos, mai ales în regiunea lombosacrată. Pacienții prezintă tulburări funcționale la nivelul extremităților inferioare, intestinului și al vezicii urinare.

Encefalocelul reprezintă herniere a țesutului cerebral malformat printr-un defect al oaselor craniene. Topografic se poate întâlni la nivelul fosei posterioare sau al laminei cribiforme din fosa anterioară (și este impropriu denumit "gliom nazal").

Anencefalia se caracterizează prin absența creierului și a cutiei craniene, exceptând uneori fosa posterioară, cu proeminența ochilor, ceea ce dă fizionomiei un aspect de batracian. Tot ce se mai identifică din emisferile cerebrale este un amestec de țesut cerebral dezorganizat, celule endimare, plexuri choroide și celule meningoteliale.

Anomalii ale proencefalului. Reprezintă consecința unor disfuncționalități în generarea și migrarea neuronilor. Anomaliile pot fi focale sau difuze și interesează toate structurile cerebrale: *megalencefalie* (creșterea volumului creierului), *microencefalie* (scăderea volumului creierului), *lissencefalie* (scăderea numărului de circumvoluții cerebrale până la absența completă: *agirie*), *polimicrogirie* (circumvoluții cerebrale

anormal de mici, numeroase și neregulate), *heterotopie neuronală* (agregări de neuroni în localizări improprii, mai frecvent periventricular – se asociază clinic cu epilepsia), *holoprozencefalie* (incompleta separare a emisferelor cerebrale pe linia mediană) și *agenzia de corp calos*.

Anomalii ale fosei posterioare reprezintă un set de malformații care interesează trunchiul cerebral și cerebelul, care suferă modificări semnificative ale formei și volumului.

Malformația Arnold-Chiari se referă la o fosă posterioară redusă în dimensiuni, astfel încât linia mediană a cerebelului este deformată, vermisul este poziționat caudal, protruzionând prin gaura occipitală, ceea ce produce, invariabil, hidrocefalie. Se asociază frecvent cu mielomeningocelul lombar.

Malformația Dandy-Walker se caracterizează printr-o fosă posterioară mult lărgită, vermis cerebelos absent, locul său fiind luat de un chist al liniei mediene, tapetat de celule endimale, care se continuă cu leptomeningele spre suprafața externă. Chistul reprezintă al IV-lea ventricol mult expansionat din cauza absenței "acoperișului" (vermisul).

Sindromul Joubert este o malformație înrudită cu precedenta prin faptul că prezintă hipoplazia vermisului cerebelos cu aparenta elongare a pedunculilor cerebeloși superiori și cu trunchi cerebral dismorf.

PATOLOGIA VASCULARĂ CEREBRALĂ

Boala cerebro-vasculară, cunoscută, la noi, sub denumirea clinică de **accident vascular cerebral (AVC)** reprezintă pierderea acută a perfuziei în unele teritorii vasculare ale creierului, ceea ce duce la ischemie și pierderea funcției neurologice în zonele afectate.

Recunoașterea rapidă și tratamentul adecvat sunt necesare pentru a restabili fluxul sangvin în zonele defavorizate, cu scopul de a reactiva funcțiile neurologice. În caz contrar, pareza / paralizia unei jumătăți a corpului, din cauza unui AVC care afectează partea opusă a creierului, tinde să fie permanentă. Echilibrul, percepția senzorială, vorbirea sau limbajul pot fi, de asemenea, afectate. Uneori, aceste anomalii se atenuează cu timpul, chiar până la punctul de normalitate aparentă, dar în general, accidentele vasculare cerebrale continuă să fie cauze foarte frecvente de deces și invaliditate.

Din punct de vedere fiziopatologic și anatomo-patologic, boala cerebro-vasculară / AVC poate fi de două tipuri, consecință a:

- *hemoragiei* prin ruptura vaselor de la nivelul SNC-ului în contextul hipertensiunii sau al prezenței unor anevrisme sau malformații vasculare.
- *hipoxiei, ischemiei și infarctului*, prin deficitul de vascularizare și oxigenare a parenchimului nervos; la nivelul creierului, **embolia** este o cauză mult mai frecventă a AVC decât **tromboza**. Acest deficit poate fi

extins sau focal, cu manifestari clinice dependente de regiunea cerebrală afectată și de vulnerabilitatea celulară, știut fiind că, în SNC, unele celule sunt mai sensibile decât altele la injuria ischemic-hipoxică, celulele cele mai vulnerabile fiind neuronii, urmați de oligodendrocite, astrocite și apoi de către microgii;

Perfuzia inadecvată a masei cerebrale poate apărea ca o consecință a prăbușirii circulației sanguine sistemice, secundară unor cauze extracerebrale (stări de șoc, asistolie, hipotensiune severă) sau se instalează în urma unor leziuni ocluzive ale vaselor cerebrale. În primul caz rezultă **ischemia cerebrală globală**, în timp ce obstrucția vasculară are ca rezultat **ischemia regională** și, adesea, **infarctul cerebral**.

Alterările morfologice care se instalează în **ischemia (hipoxia) globală** sunt în strânsă legătură, pe de o parte, cu particularitățile distribuției anatomice a arterelor cerebrale, iar pe de alta cu sensibilitatea selectivă a neuronilor la lipsa de oxigen. Țesutul nervos se caracterizează prin vascularizație bogată și o mare sensibilitate la lipsa de oxigen, o ischemie de 7 - 8 minute antrenând leziuni ireversibile.

Distribuția particulară a arterelor cerebrale explică apariția, în ischemia globală a creierului, a două leziuni caracteristice:

- *infarctul care interesează cortexul parasagital ("watershed infarction")* nutrit de ramurile terminale ale arterelor cerebrală anterioară și cerebrală mijlocie (zonă mai sărac vascularizată, situată la granița celor două sisteme arteriale și
- *necroza laminară*, o necroză care afectează straturile mai profunde ale cortexului cerebral (straturi nutrite de un plex capilar terminal bogat și care este cel mai sever afectat în condițiile unei hipotensiuni severe, instalate brusc).

Datorită sensibilității selective a neuronilor la lipsa de oxigen sau la acumularea de acid lactic, în hipoxia globală apar precoce arii localizate de necroză în hipocamp (neuronii piramidali, mai ales cei din aria CA1 / sectorul Sommer), în cerebel (celulele Purkinje) și în cortexul cerebral (neuronii piramidali).

Pacienții care supraviețuiesc ischemiei cerebrale globale, rămân adesea într-o stare vegetativă persistentă. Alți pacienți sunt declarați în "moarte cerebrală" (lezarea trunchiului cerebral cu absența reflexelor și a respirației spontane, electroencefalogramă izoelectrică); ventilația mecanică în sine determină un proces gradual de autoliză / lichefacție cerebrală, așa-numitul "creier respirator".

Infarctul (ramolismenul) cerebral este AVC cel mai frecvent, consecință a unei ischemii intense și durabile de cauză trombotică, embolică sau spastică. Tromboza arterială pe fondul unor leziuni degenerative (de cele

mai multe ori ateromatoase) sau inflamatorii (arterite luetice, rickettsiene, poliarterită nodoasă) este cauza obișnuită a infarctului cerebral. Embolii (trombi murali cardiaci, endocardite bacteriene complicate cu emboli septici, fragmente de plăci ateromatoase desprinse de la nivelul arterelor carotide, embolia grasă sau gazoasă) afectează, cu predilecție, teritoriul de distribuție al arterei cerebrale mijlocii.

Infarctul cerebral se caracterizează prin consistența scăzută a teritoriului afectat (ramolism) și, tradițional, este descris ca infarct "ischemic" / "alb", respectiv, "hemoragic" / "roșu", descriere oarecum arbitrară, luând în considerare doar cele două extreme posibile. În general, infarctele de cauză embolică sunt hemoragice, în timp ce infarctele prin ocluzie trombotică sunt mai ales ischemice și deci albe.

Infarctul cerebral poate fi unic sau multiplu și are dimensiuni variabile, în funcție de calibrul arterei afectate. El se poate dezvolta în orice zonă, mai superficială sau mai profundă a creierului, dar mai frecvent în teritoriile de distribuție ale arterei cerebrale medii care irigă cortexul din vecinătatea scizurii silviene, capsula internă, nucleul lenticular, corpii striați, talamusul etc. Efectele clinice variază în funcție de regiunea afectată.

Microscopic, infarctul alb, foarte recent, conține neutrofile care dispar curând. Neuronii și celulele gliale se necrozează, iar lipidele din teaca de mielină se dezintegrează și se lichefiază. Detritusul necrotic rezultat, bogat în lipide, este fagocitat și îndepărtat de către microglijii (fagocitele gliale) care apar în număr mare sub forma unor celule rotunde, cu citoplasma spumoasă sau vacuolară. Vindecarea se poate face prin organizarea chistică a infarctului, cavitatea chistică goală sau cu lichid serocitrin, fiind delimitată printr-un perete conjunctivo-gliial sau prin formarea unei cicatrici gliale dense.

Microscopic, infarctul hemoragic prezintă aceleași aspecte și evoluție ca cel alb doar că, în plus, se observă extravazare masivă hematică, cu prezența de pigment hemosiderinic. La pacienții cu tratament anticoagulant cronic, infarctele hemoragice se asociază cu hematoame extinse intraparenchimotoase.

Boala cerebro-vasculară hipertensivă

Cele mai importante efecte ale hipertensiunii arteriale (nediagnosticată sau inadecvat tratată) sunt: infarctele lacunare, hemoragiile punctiforme, encefalopatia hipertensivă și hemoragia intracerebrală masivă (apoplexia).

Lacunarismul cerebral reprezintă sindromul apărut prin dezintegrarea unor zone parenchimotoase mici de țesut cerebral, ca urmare a insuficienței circulatorii cauzată de obliterarea arteriosclerotică a vaselor

mici cérebale. După rezorbția detritusurilor celulare rezultă mici cavități chistice. Localizarea cea mai frecventă a lacunelor este în substanța cenușie subcorticală (nuclei bazali, talamus), în trunchiul cerebral și în substanța albă a emisferelor cerebrale.

Evoluția este spre demență vasculară caracterizată prin apatie, amnezie și tulburări emoționale / comportamentale.

Hemoragiile punctiforme cerebrale se produc ca urmare a rupturii vaselor penetrante de calibru mic ca o consecință a hipertensiunii arteriale cronice. Cu timpul, aceste hemoragii se resorb, rezultând cavități ”în fantă”, înconjurate de arii pigmentate brun. La examenul *microscopic*, distrucția tisulară focală este înconjurată de macrofage încărcate cu hemosiderină și de glioză.

Encefalopatia hipertensivă este un sindrom clinico-patologic instalat la debutul hipertensiunii maligne și care se manifestă prin: cefalee, stare confuzională, vărsături și convulsii, uneori până la comă. Intervenția terapeutică promptă absolut necesară, deoarece acest sindrom nu se remite spontan. La pacienții care nu supraviețuiesc disfuncției cerebrale difuze, examinarea post-mortem relevă un creier edematos, cu sau fără herniere transtentorială sau amigdaliană (cerebeloasă). *Microscopic* se observă hemoragii peteșiale difuze și necroză fibrinoidă a arteriolelor din substanța cenușie și albă.

Hemoragia intracerebrală de cauză hipertensivă manifestă o predilecție pentru nucleii bazali (50%), talamus (10%), punte și cerebel (5 – 15%), fiind mai rar localizată în substanța albă cerebrală (hemoragie lobară) și intraventricular. Hipertensiunea cronică determină alterarea hialină a pereților arteriolarilor (hialinul extracelular vascular – morfopatologia generală), a căror rezistență diminuată conduce la dilatări anevrismale denumite microanevrisme Charcot-Bouchard, prin ruptura cărora se produce hemoragia intraparenchimatooasă. Leziunea acută prezintă în centru un cheag sanguin, înconjurat de un lizereu de țesut cerebral cu neuroni anoxici, celule gliale degenerate și edem interstițial. Ulterior, edemul se resoarbe, apar macrofagele, unele încărcate cu hemosiderină, altele cu lipide și glioză reactivă la periferie.

Boala cerebro-vasculară vasogenă

Angiopatia amiloidă cerebrală se asociază cel mai adesea cu hemoragiile lobare. Depozitarea peptidelor amiloide ($A\beta_{40}$, identice cu cele din boala Alzheimer) se face la nivelul vaselor meningeale și corticale de calibru mic și mediu, rezultând scăderea rezistenței vasculare cu hemoragie leptomeningeală și corticală cerebrală.

Anevrismul sacular ("berry"), se dezvoltă în timp datorită unui defect congenital al mediei vaselor, la locul de bifurcare a arterelor din componența poligonului Willis. Ruptura anevrismului determină extravazarea sângelui în spațiul subarahnoidian (hemoragie subarahnoidiană).

Malformațiile vasculare cerebrale se clasifică în:

- *malformații arterio-venoase (MAV)* - un ghem încâlcit de vase în jurul unui șunt arteriovenos pulsatil prin fluxul sanguin rapid. *Microscopic*, se identifică vase sanguine dilatate, separate prin țesut glial; unele vase sunt artere, cu aspecte de duplicare și fragmentare a laminei elastice interne, altele prezintă o îngroșare marcată a peretelui prin țesut conjunctiv hialinizat.
- *malformații cavernoase* – se întâlnesc adesea în cerebel, punte și în regiunile subcorticale fiind reprezentate de spații vasculare dilatate, dispuse „spate în spate”, fără parenchim nervos interpus; vasele au pereți colagenizați, de grosimi variabile, iar în vecinătatea lor sunt prezente arii de hemoragie veche și calcificări distrofice.

Revărsatele hematice meningeale

- *Hemoragia subarahnoidiană* este o revărsare de sânge în spațiul subarahnoidian, apărută în diverse condiții etiopatogenice. În 2/3 din cazuri este consecința rupturii unui anevrism preexistent, iar în 10% din cazuri pot fi evidențiate malformații arterio-venoase. În rest, hemoragia subarahnoidiană se produce în contextul unor discrazii sanguine, stări infecțioase, vasculite sau procese tumorale.
- *Hematomul epidural* se produce, de regulă, în regiunea temporală, prin ruptura traumatică a arterei meningeale mijlocii sau a ramurilor sale, sângele acumulându-se între planul osos și *dura mater*. Leziunea este întotdeauna progresivă și fără tratament corespunzător duce la deces în 24 - 48 de ore.
- *Hematomul subdural* se constituie prin acumularea, în spațiul subdural, a sângelui revărsat în urma ruperii traumatice a venelor de legătură provenite din leptomeninge. Se localizează mai frecvent în regiunea fronto-parietală și are tendință la încapsulare prin țesut de granulație.

PROCESELE INFLAMATORII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Inflamațiile sistemului nervos central au etiologie variată: infecțioasă (microbi, viruși, spirochete, fungi etc.) sau autoimună (scleroza în plăci / scleroza multiplă).

A. Infecțiile sistemului nervos central

Procesul inflamator se poate localiza în meninge (*meningită*), interesând *dura mater* (*pahimeningită*) și/sau meningele moi (*leptomeningită*), în substanța cerebrală (*encefalită*) sau în măduvă (*mielită*). La rândul ei, inflamația țesutului cerebral poate afecta predominant substanța cenușie (*polioencefalită*), substanța albă (*leucoencefalită*) sau pe ambele, în proporție egală (*panencefalită*). Frecvent, leziunile meningelor și ale țesutului nervos se asociază (*meningoencefalite*, *meningomielite*). În unele cazuri sunt interesate concomitent encefalul și măduva (*nevraxite*).

Tromboflebitele cerebrale, întâlnite mai frecvent la sugari, la femei și la vârstnici, sunt tromboflebitele ale sinusurilor *durei mater* și se dezvoltă în condiții variate: septicemii, infecții cranio-faciale (otomastoidite, sinuzite supurate, abcese retrofaringiene, furuncule), traumatisme craniene suprainfectate.

Infecțiile bacteriene

Infecțiile bacteriene cerebrale cauzează, în principal, meningite și abcese cerebrale.

Meningitele bacteriene nespecifice constituie majoritatea formelor de meningită și reprezintă o urgență medicală, necesitând un diagnostic rapid și un tratament adecvat. Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați în etiopatogenia bolii sunt *E. coli* la nou-născuți, *H. influenzae* la copii, *N. meningitidis* la adulții tineri și *S. pneumoniae* la adulți și persoanele în vârstă.

- *Meningita meningococică* (meningita cerebro-spinală epidemică), cea mai frecventă formă de meningită bacteriană, se întâlnește în special la copii și adulții tineri. Exsudatul inflamator are caracter sero-purulent, este gălbui și se acumulează în șanțurile intergirale, predominant la baza creierului sau pe convexitatea acestuia unde formează câteodată o calotă purulentă. *Microscopic*, exsudatul inflamator conține puțină fibrină, numeroase granulocite, macrofage și meningococi extra- și intracelular. Vasele prezintă leziuni de endovascularită și tromboză. Substanța cerebrală este edemațiată, cu hemoragii punctiforme și cu infiltrate inflamatorii perivascularare în cortex. În măduvă se remarcă focare de demielinizare a fasciculelor laterale. Se poate asocia o coagulopatie intravasculară cu leziuni hemoragice în suprarenale (sindromul Waterhouse - Friderichsen), cu evoluție severă și prognostic rezervat.
- *Meningita pneumococică*, a doua ca frecvență, se caracterizează printr-un exsudat verzui, mai consistent, gelatinos, care se localizează pe jumătatea anterioară a convexității creierului. Reacția inflamatorie are tendință la cloazonare, cu formare de spații închise pline cu puroi gros, verzui. *Microscopic*, după 2 - 3 zile de evoluție, exsudatul purulent este

constituit din straturi superficiale de granulocite și straturi profunde alcătuite aproape exclusiv din fibrină.

- *Meningitele stafilococice* și *streptococice* sunt mai rare și de obicei secundare unor supurații de vecinătate (oto-mastoidite, sinuzite, furuncule ale feței) sau de la distanță. Procesul inflamator are mare tendință la formarea de abcese intracerebrale, subdurale sau epidurale. Exsudatul este sero-purulent în meningita streptococică și purulent, gros, gălbui în cea stafilococică.
- *Meningitele microbiene hemoragice* au ca particularitate caracterul hemoragic al exsudatului inflamator: meningita carbunoasă, recurențială, cea din scarlatină etc.

Meningita tuberculoasă (bacteriană specifică) și tuberculomul.
Meningita tuberculoasă este o meningită nepurulentă care poate apărea la orice vârstă, dar se întâlnește mai frecvent în copilărie și la tineri. Infecția tuberculoasă a SNC este întotdeauna o localizare secundară a bacilului Koch, în cadrul tuberculozei miliare generalizate, printr-o diseminare, mai frecvent hematogenă, cu punct de plecare complexul primar pulmonar (la copii) sau tuberculoza pulmonară și extrapulmonară (la adulți). Leziunile au o mare predilecție pentru baza creierului, în special pentru fisura sylviană, și sunt de tip exsudativ, cu formarea unui exsudat fibrinos roz-murdar sau galben-verzui și de tip proliferativ-alterativ, cu constituirea de granulații miliare (tuberculi) albe sau gălbui. Histologic se observă granuloame epitelioidice cu necroză de cazeificare, dar celulele multinucleate de tip Langhans sunt rare sau lipsesc. Arteritele din cadrul meningitei tuberculoase pot produce infarcte cerebrale. Meningita tuberculoasă este urmată adeseori de fibroze meningeale cu obstrucții ale sistemului ventricular și hidrocefalie, iar netratată duce, de regulă, la deces în 4 - 6 săptămâni. În țările cu rată înaltă a tuberculozei, *tuberculomul* este o cauză frecventă de leziune expansivă intracraniană. La adulți se localizează, de obicei, în emisferele cerebrale, iar la copii apare mai frecvent în cerebel. Tuberculomul se constituie ca o leziune solitară sferică în masa cerebrală, cu arii de inflamație granulomatoasă specifică și necroză de cazeificare, la periferie leziunea fiind înconjurată de o capsulă fibroasă.

Abcesele cerebrale sunt leziuni focale, unice sau multiple care se caracterizează prin acumulare de puroi și distrucție tisulară. Abcesul dezvoltă, în timp, o capsulă reprezentată de glioză reactivă, astrocite și procesele lor fibrilare. Substanța cerebrală adiacentă leziunii este edemațiată și conține infiltrate perivasculare de limfocite și plasmocite. Abcesele cerebrale au tendința la extindere și formarea de noi leziuni supurative. Pacienții se prezintă, de obicei, cu semne neurologice de focar. Ca în orice alt proces expansiv intracranian, atunci când se suspectează un abces cerebral

nu trebuie practică punctia lombară. Tratamentul antibiotic dă rezultate în stadiile timpurii, dar odată ce s-a format capsula abcesului, se impune excizia leziunii.

Infecțiile virale

Meningitele virale. Sunt afecțiuni frecvente, aproape întotdeauna benigne și care nu lasă sechele. Cauza cea mai frecventă o constituie enterovirusurile, incluzând virusul coxsackie B și echovirusurile. Pe lângă acestea, virusul parotiditei epidemice, al meningitei limfocitare, virusul Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă) și virusul herpesului simplu sunt responsabile de cazurile sporadice de meningită. Meningita virală este, de regulă, o boală a copiilor și a adulților tineri și se caracterizată prin stare febrilă instalată brusc, însoțită de cefalee intensă. În lichidul cefalorahidian se găsesc numeroase limfocite și o mare cantitate de proteine, dar fără scăderea conținutului în glucoză (cum se întâmplă în meningitele bacteriene).

Encefalomielitele virale. Majoritatea virusurilor afectează SNC pe cale sanguină, în cadrul unei viremii, după o prealabilă multiplicare în țesutul limfoid. Virusurile pătrund în organism prin infecții ale pielii sau mucoaselor (virusul herpetic), pe cale digestivă (calea fecal-orală, ca în cazul virusului poliomielitice), prin înțepăturile artropodelor (arbovirusurile) etc. Unele virusuri se pot propaga la SNC de-a lungul nervilor periferici (virusul rabiei). Virusul causal se poate identifica în țesutul cerebral (în materialul de biopsie sau la autopsie), dar rareori în LCR. Clinic, majoritatea cazurilor evoluează favorabil și fără complicații, dar unele virusuri, precum cel herpetic sau rabic, produc distrucții tisulare extensive și severe.

Encefalita herpetică este cea mai importantă infecție virală a sistemului nervos la om. La adulți, boala este produsă în principal de virusul herpesului simplu tip 1 și se localizează predominant în lobul temporal, uni- sau bilateral. Această localizare ar putea fi explicată prin propagarea intra-axonală a virusului care populează în stare latentă ganglionul Gasser (ganglion care inervează buzele prin ramura mandibulară a trigemenului). Encefalita herpetică este o infecție fulminantă care duce deseori la deces. Lobii temporali sunt tumefiați, hemoragici și necrotici. Infiltratul inflamator este predominant limfocitar și dispus perivascular. Arterele mici și arteriolele sunt hiperemiate, cu celulele endoteliate tumefiate și chiar cu disrupții ale continuității peretelui vascular și microhemoragii. În neuroni dar și în astrocite și oligodendrocite se găsesc incluzii intranucleare eozinofile, înconjurate de un halou clar. Leziuni similare mai pot fi produse de virusul herpesului simplu tip 2, de virusul varicelo-zosterian, de virusul citomegalic etc.

Panencefalita subacută sclerozantă este produsă de virusul rujeolei. Descrisă inițial la copii, se recunoaște în prezent și posibilitatea dezvoltării

sale la adult, la care poate avea chiar evoluție mai rapidă. Leziunile principale constau în prezența de incluziuni intranucleare în neuroni și în oligodendroglia, astrogliază marcată în focarele de alterare a substanței cenușii și albe, demielinizări în pete și infiltrate celulare perivasculare alcătuite din limfocite și macrofage.

Encefalopatia din SIDA. Aproximativ 50% dintre bolnavii cu SIDA manifestă semne clinice de encefalopatie și la un procent chiar mai mare pot fi identificate la necropsie leziuni morfologice ale SNC. În afara infecțiilor oportuniste ale creierului (determinate de toxoplasma, citomegalovirus, herpes simplex), a leucoencefalopatiei multifocale progresive sau a limfoamelor primare cerebrale, la majoritatea bolnavilor trebuie avută în vedere și o leziune directă a sistemului nervos central (citotoxicitate virală a HIV-1). Mulți cercetători cred că virusul trece prin bariera hematoencefalică, fiind transportat de către monocite sau macrofage (teoria „calului troian”). Demența este cea mai comună manifestare clinică a encefalopatiei din SIDA (demența complexă SIDA). Simptomele variază de la pierderea memoriei și a capacității de concentrare la alterări cognitive severe, paralizii și pierderea funcțiilor senzoriale. *Macroscopic* se remarcă atrofia cerebrală ușoară, cu dilatația ventriculilor laterali și cu accentuarea șanțurilor intergirale. Modificările histologice sunt mai exprimate în substanța cenușie subcorticală (nuclei bazali, talamus, amigdală) și în substanța albă, fiind mai puțin vizibile în cortexul cerebral. Leziunile caracteristice encefalopatiei din SIDA constau în prezența celulelor gigante multinucleate provenite din linia monocito-macrofagică, asociate cu noduli microgliali. În mod obișnuit se întâlnesc zone de demielinizare difuză și astrogliază intensă.

Infecțiile fungice și parazitare

Sunt mai frecvente la persoanele imunodeficientare și apar cel mai adesea secundar unei diseminări hematogene. Majoritatea produc forme subacute (Cryptococcosis) sau cronice (Trypanosoma) de meningite sau meningoencefalite. Unele produc, în mod caracteristic, abcese cerebrale (Aspergillus, Candida, Histoplasma) sau inflamații granulomatoase (Mucormycosis).

B. Inflamații prin procese (predominant) autoimune

Scleroza multiplă sau *scleroza în plăci* este o boală cronică demielinizantă a SNC care se caracterizează prin prezența, în substanța albă, a numeroase zone de demielinizare. Este cea mai frecventă cauză non-traumatică de tulburări neurologice. Se întâlnește mai frecvent la adultul tânăr (între 20 - 40 de ani) și evoluează de obicei în puseuri succesive, cu perioade de remisiune parțială și exacerbări. În stadiile mai tardive boala

tinde să devină lent progresivă. Majoritatea pacienților decedează ca urmare a complicațiilor unor episoade infecțioase și nu printr-un episod acut de demielinizare.

Etiologia bolii rămâne obscură. Studiile experimentale și clinice indică rolul predispoziției genetice și o etiopatogeneză autoimună având ca eveniment declanșator un factor de mediu (un virus, de exemplu). Interesant este că prevalența bolii este mare la latitudini mai ridicate și foarte joasă la ecuator.

Din punct de vedere morfologic, boala afectează strict SNC, sistemul nervos periferic nefiind interesat. Leziunile semnificative sunt **plăcile de scleroză**, vizibile cu ochiul liber, la necropsie, pe suprafața de secțiune a creierului sau a măduvei spinării, sub forma unor pete translucide, cu margini imprecise, de culoare roz, cenușie sau albă, în funcție de vechimea lor. Plăcile, rotunde, ovale sau de formă neregulată, au dimensiuni variabile, depășind însă numai rareori 2 cm diametru. Ele se acumulează în număr mare în special în substanța albă și numai ocazional pot fi situate în întregime în substanța cenușie.

Inițial, aceste plăci sunt zone de demielinizare, adică de fragmentare, distrucție sau resorbție a mielinei. Leziunile recente au culoare roz, sunt moi și ușor reliefate. Ulterior, ele devin cenușii- albicioase, retractate și capătă consistență dură, scleroasă datorită unor proliferații locale gliale și conjunctive marcate. În leziunile recente, axonii sunt cruțați și continuă să transmită influx nervos o lungă perioadă de timp. În plăcile mai vechi axonii sunt rarefiați, iar cei care persistă prezintă tumefacții, îngroșări moniliforme și întreruperi.

Plăcile apar în puseuri succesive, la intervale neregulate, pe aceeași piesă anatomică putându-se observa leziuni de vârstă diferită.

Microscopic, cea mai importantă modificare o constituie dispariția completă a mielinei în teritoriile afectate, cu existența unei linii sinuoase de demarcație față de țesutul sănătos vecin. Plăcile recente prezintă aspecte de edem și conțin un număr crescut de celule: limfocite, plasmocite și macrofage încărcate cu lipide. În plăcile vechi se remarcă sporirea intensă a fibrelor gliale, îngroșarea pereților vaselor sanguine și adeseori reducerea celularității prin diminuarea numărului oligodendrocitelor.

Distribuția și modalitatea evolutivă a leziunilor explică polimorfismul simptomatic al bolii, cu remisiuni lente și adesea incomplete, prin recuperarea funcțională a fibrelor nervoase mai puțin alterate și cu agravări clinice rapide prin instalarea unor noi puseuri lezionale.

BOLILE NEURODEGENERATIVE

Trăsăturile fundamentale ale naturii umane (cunoașterea – învățarea, memoria, sentimentele) sunt ireversibil anulate atunci când creierul suferă o deteriorare progresivă, cunoscută sub numele de demență. Bolile neurodegenerative sunt un grup lezional caracterizat prin pierderea progresivă a neuronilor sau a unor grupuri de neuroni aflați în rețele neuronale integrative, chiar fără a fi în directă vecinătate anatomică.

Cauza acestor boli este reprezentată de acumularea unor agregate proteice anormale (prin rezistență la degradare, localizarea intraneuronală aberantă și declanșarea unui răspuns de stres intracelular până la efect cito/neurotoxic direct) – astfel încât pot fi denumite și *proteinopatii*.

În funcție de "etajul" neuroanatomic al neuronilor degenerați, corelațiile clinice sunt, simplificat prezentate, următoarele:

- A. *degenerare corticală* → **demență**
- B. *degenerarea nucleii bazali* → **tulburări motorii**
- C. *degenerare spinocerebeloasă* → **ataxie**
- D. *degenerarea neuronilor motori* → **boala neuronilor motori**.

A. Sunt 3 boli neurodegenerative majore ale **cortexului cerebral**:

1. **Boala Alzheimer** este o formă (și cea mai frecventă cauză) a demenței, o pierdere globală a facultăților mentale care afectează aproximativ 5% din oamenii în vârstă de peste 65 de ani și 25% dintre cei cu vârsta peste 85 de ani. Este o boală degenerativă terminală care determină o involuție progresivă, cognitivă și comportamentală. Cu alte cuvinte, este o boală dramatică: începe cu episoade de amnezie (mai ales memoria recentă) și progresează spre pierderea completă a personalității, dublată de incapacitatea de recunoaștere a celor apropiați sau de a iniția și finaliza activitățile fiziologice bazale: a mânca, a se spăla, a se îmbrăca sau a merge la toaletă. Prin urmare, viața acestor pacienți se limitează la o stare cvasivegetativă. Diagnosticul se stabilește pe baza trăsăturilor clinice caracteristice și a celor imagistice (în esență, cortexul se atrofiază, iar ventriculii se dilată), dar poate fi confirmat definitiv la examenul post-mortem al creierului. Examenul *microscopic* relevă pierderea de celule (în special neuroni), precum și depuneri anormale ale unei proteine (proteina *tau*) cu miez amiloid, sub formă de *plăci neuritice* și *ghemuri neurofibrilare* în hipocamp, apoi în regiunile de asociație, în cortexul motor primar și în regiunile senzoriale. Inițiatorul plăcii neuritice este precursorul proteinei amiloide (*amyloid precursor protein* – APP), o

glicoproteină membranară neuronală care deține și o componentă extracelulară. Supraexpresia APP determină fragmentarea acestei componente de către enzimele γ - și β -secretază în A β -peptide 40 și respectiv 42, care sunt toxice pentru neuroni. Neuriții distrofici, proveniți din dendritele, axonii și terminațiile sinaptice ale neuronilor degenerați, se agregă haotic în jurul miezului amiloid, rezultând placa matură. Prezența microgliilor activate și a astrocitelor în jurul neuriților distrofici completează formarea plăcii clasice. În boala Alzheimer, proteina *tau* (o proteină a citoscheletului asociat microtubulilor) suferă o fosforilare anormală (hiperfosforilare), cu formarea unor structuri filamentoase citoplasmice – ghemurile neurofibrilare – care interferează cu metabolismul celular, conducând în final la moartea neuronilor. Aceste structuri argirofile din citoplasma neuronilor piramidali au forme de ”coșuleț” sau de ”flacără” și reprezintă resturile neuronilor morți, fiind denumite și „neuroni fantomă”.

2. **Boala Pick** este prototipul demenței lobare fronto-temporale, caracterizată prin acumularea proteinei anormale *tau*, dar fără amiloidul β . Imagistic, regiunile fronto-temporale sunt extrem de atrofiate, iar clinic, prin pierderea funcției executive frontale, se instalează dezinhibiția comportamentală, verbală, cu incapacitatea de a prevedea consecințele propriilor acțiuni. *Microscopic*, regiunile corticale afectate sunt fără neuroni indemni, cu intensă astroglioză, iar neuronii reziduali sunt argirofilici și cu incluzii intracitoplasmice globuloase, *tau*-imunoreactive (corpii Pick).
3. **Demența cu corpi Lewy**, cauzată de acumularea de α -sinucleină, la fel ca în boala Parkinson, dar cu altă topografie neuroanatomică: neuronii din cortexul cingulat. Se caracterizează printr-o variabilitate, de la o zi la alta, a funcției cognitive, acompaniată de halucinații vizuale și de discrete manifestări extrapiramidale.

B. Neurodegenerarea **nucleilor bazali** determină perturbări motorii, fie în sensul bradikineziei (dificultate în inițierea și continuarea mișcărilor voluntare, tremor de repaus și instabilitate posturală - boala Parkinson), fie al hiperkineziei (corea = mișcări rapide involuntare și atetoză = zvârcoliri, similar unui dans primitiv - boala Huntington).

1. Alterările macroscopice tipice din **boala Parkinson** sunt reprezentate de depigmentarea substanței cenușii subcorticale, de la nivelul *substantia nigra* și *locus coeruleus*. În mod normal, neuronii „nigrostriati” eliberează dopamina spre neuronii țintă din *striatum*, cu

stabilizarea nervilor care controlează mișcările organismului. Pe măsură ce acești neuroni dispar, se produce tot mai puțină dopamină, rezultând dificultățile motorii caracteristice bolii Parkinson. Examenul *microscopic* relevă dispariția neuronilor pigmentați din regiunile menționate, cu glioză secundară. Corpii Lewy, agregate filamentoase de α -sinucleină, se acumulează în unii neuroni restanți ai acestor structuri.

2. **Boala Huntington** este cauzată de aberația, transmisă autosomal dominant, a genei *HD* de pe brațul scurt al cromozomului 4 (4p16.3) care codifică proteina CAG (trinucleotida citozina adenina guanina), numită **huntingtin**, rezultând o multiplicare a trinucleotidei cu efect toxic la nivel neuronal, în special la nivelul nucleului caudat. Populația neuronilor (mai ales neuronii mici) din nucleul caudat și putamen scade dramatic, fiind înlocuită de glioză reactivă (astroglioză). Clinic, pacienții de vârstă mijlocie, prezintă la debut o stare de agitație, neliniște, urmată de dezvoltarea progresivă a unor simptome psihiatrice și cognitive.

- C. Neurodegenerarea **spino-cerebeloasă** se manifestă prin dizabilitate până la imposibilitatea controlului mișcărilor fine = ataxie, fiind produsă prin lezarea căilor aferente și eferente cerebeloase sau a parenchimului cerebelos. Cea mai frecventă formă de ataxie cu transmitere genetică (recesiv autosomală) este **ataxia Friedreich** (cu o prevalență de 1 la 50.000 de oameni în Europa). Histopatologic se constată degenerarea coloanelor spinale posterioare, atrofia tracturilor spino-cerebeloase, cu degenerarea nucleului dorsal Clarke.

- D. Cea mai frecventă degenerare a neuronilor motori este întâlnită în **scleroza laterală amiotrofică** când, datorită pierderii neuronilor motori corticali și spinali, pacienții suferă de o hipotonie și atrofie progresivă a musculaturii extremităților, limbii, cu interesarea și a mușchilor respiratori. Modificările histologice sunt reprezentate de dispariția neuronilor mari motori (din coarnele anterioare ale măduvei spinării, mai ales la nivel lombar, din nucleii hipogloși și din cortexul motor cerebral – celulele gigante piramidale Betz). În consecință, mușchii deserviți de aceștia devin atrofici – atrofie neurogenă.

TUMORILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Tumorile primare ale SNC (intracraniene sau intraspinale) reprezintă sub 2% din totalul neoplaziilor organismului uman. Metastazele cu această localizare sunt însă mult mai frecvente decât tumorile primare, constituind o problemă majoră în managementul pacienților cu boală oncologică în stadiu metastatic (aproape exclusiv adulți și vârstnici).

Clasificarea OMS (ediția 2016) a tumorilor de SNC reflectă marea varietate de tipuri tumorale care iau naștere din substanța cerebrală, măduva spinării, meninge, rădăcina nervilor cranieni și spinali sau care interesează secundar SNC, în urma diseminării tumorilor maligne primare extranevraxiale:

- tumori neuroepiteliale: astrocitoame, oligodendroglioame, gangliocitoame / ganglioglioame;
- tumori mezenchimale: meningioame, schwannoame;
- tumori embrionare: meduloblastoame, neuroblastoame, tumora teratoidă / rabdoidă atipică;
- tumori secundare (metastaze).

Principalele tipuri de tumori primare la adulți sunt meningioamele (1/3) și gliomele (1/3), iar la copii meduloblastoamele, astrocitoamele pilocitice și astrocitoamele difuze pontine. De menționat că tumorile primare cerebrale sunt cele mai frecvente tumori solide întâlnite în copilărie.

Sistemul de gradare OMS a tumorilor primare ale SNC, care ia în considerare o serie de criterii (aspectele cito-nucleare, tipul de vascularizație, prezența sau absența necrozei tumorale, modificări moleculare) cuprinde 4 grade tumorale, de la GI (grad jos / malignitate scăzută) la GIV (grad înalt / malignitate crescută). Prezența tumorilor, chiar și a celor de grad jos, implică un risc vital considerabil, prin localizarea anatomică.

Gliomele sunt cele mai frecvente tumori primare cerebrale. În acord cu tipul celular care proliferază neoplazic (histogeneza), se disting: *astrocitoame* (din gliile de suport fibroase și protoplasmatic), *oligodendroglioame* (din oligodendrocite - glii formatoare de mielină), respectiv *ependimoame* (din epiteliul ependimar care tapetează sistemul ventricular cerebral, diferit de cel al plexurilor choroide).

Astrocitoamele se împart în 2 categorii majore, în funcție de patternul de creștere al tumorii:

- *infiltrativ difuz* în parenchimul nervos adiacent – astrocitoame difuze (astrocitomul fibrilar de grad jos GII, astrocitomul anaplazic GIII și glioblastomul GIV - cea mai agresivă dintre tumorile primare cerebrale);

- *non-infiltrativ* (de exemplu, *astrocitomul pilocitic GI*).

Această distincție are importanță în stabilirea conduitei postoperatorii, tumorile primare infiltrative necesitând terapie adjuvantă.

Macroscopic, astrocitoamele se localizează mai frecvent în emisferele cerebrale și, mai rar, în cerebel, talamus, trunchiul cerebral sau în măduva spinării. Sunt tumori albicioase, slab delimitate, cu consistență mai redusă sau mai crescută, în funcție de cantitatea fibrelor gliale și cu aspect fin granular și/sau cu mici cavități chistice.

Microscopic sunt alcătuite dintr-o textură laxă de procese citoplasmice gliale subțiri în care sunt dispersați la întâmplare nucleii mai numeroși. Se pot identifica mai multe varietăți morfologice de astrocitom, toate pozitive IHC pentru proteina fibrilară acidă glială (GFAP):

- *astrocitomul difuz de grad scăzut GII* poate prezenta o densitate crescută a proceselor gliale (*astrocitomul fibrilar*), numeroase degenerări microchistice (*astrocitomul protoplasmatic*) sau predominanța celulelor tumorale cu citoplasmă abundentă, eozinofilă, denumite gemistocite (*astrocitomul gemistocitic*);
- *astrocitomul anaplastic GIII* este o tumoră mai slab diferențiată, bogat celulară, cu pleomorfism celular crescut și mitoze atipice frecvente;
- *glioblastomul multiform GIV* este tumora glială cu cea mai exprimată anaplazie (pleomorfism nuclear marcat, mitoze atipice frecvente, focare serpiginoase de necroză tumorală, cu palisadarea nucleilor la periferia acestora și proliferări ale celulelor endoteliale, adesea de tip "glomeruloid"). Aceste proliferări endoteliale sunt induse de factorii angiogenici de creștere (VEGF). Cu toate acestea, majoritatea glioblastoamelor mai păstrează unele caracteristici care amintesc de originea astrocitară (fond fibrilar, pozitivitate pentru GFAP). Glioblastomul clasic se localizează mai ales în lobul temporal, crește rapid (din care cauză pare bine delimitat) și infiltrază, de-a lungul corpului calos, emisfera cerebrală de partea opusă, realizând un aspect imagistic (RMN) caracteristic, "în fluture".

Oligodendroglioamele (GII sau GIII), la fel ca astrocitoamele, infiltrază difuz parenchimul nervos adiacent, însă prognosticul (legat de supraviețuirea generală) este mult mai favorabil comparativ cu al astrocitoamelor de același grad histologic.

Oligodendrogliomul se dezvoltă predominant în substanța albă a emisferelor cerebrale la pacienții adulți. Are consistență variabilă, aspect cenușiu-roșietic, cu zone de degenerescență gelatinoasă și cu numeroase calcosferite, relativ ușor vizibile radiologic.

Microscopic este constituit din plaje de celule rotunde sau ovale, cu nucleu hipercrom și cel mai adesea rotund, înconjurat de un halou clar

citoplasmatic (halou perinuclear sau aspect de "ou ochi"). Aceste plaje celulare sunt delimitate de o rețea vasculară fină, ramificată și anastomozată, asemănătoare gardului de sârmă ("chicken wire"). Forma anaplastică a oligodendrogliomului se caracterizează prin activitate mitotică crescută, proliferări microvasculare glomeruloide și focare de necroză tumorală.

Ependimoamele (GII sau GIII) derivă din celulele care tapetează sistemul ventricular și se localizează cu predilecție în ventriculul al IV-lea și de-a lungul canalului central medular, fiind mai frecvente la copii. Se dezvoltă lent, dar produc adeseori tulburări ale circulației LCR, cu creșterea acută a presiunii intracraniene.

Macroscopic, ependimomul are uneori aspect papilar și consistență redusă. *Microscopic* este constituit din celule monomorfe cu nucleu rotunzi/ovalii, dispuse radiar în jurul unor lumene mici (rozete ependimare adevărate) sau în jurul vaselor sanguine (pseudorozete perivasculare).

Meduloblastomul și alte **tumori embrionare** (GIV) sunt, în principal, diagnosticate la copii, cu un vârf al incidenței în jurul vârstei de 7 ani. Meduloblastomul se dezvoltă exclusiv în cerebel pe linia mediană (vermis), crește rapid și proemină în ventricolul IV, determinând disfuncții cerebeloase și hidrocefalie.

Macroscopic este o tumoră moale, friabilă, alb-cenușie, cu mici focare de necroză.

Microscopic, meduloblastomul este o tumoră bogat celulară, alcătuită din celule mici rotunde, uneori alungite, cu citoplasmă săracă și nucleu hipercrom. Celulele neoplazice sunt dispuse în jurul vaselor sanguine și caracteristic, dar inconstant, în rozetă în jurul unui miez fibrilar – rozete neuroblastice Homer – Wright. Mitozele sunt frecvente. IHC, tumora prezintă un profil variabil, în funcție de linia de diferențiere a celulelor neoplazice (bi- și chiar tridirecțională: *neuronală*: sinaptofizina+ sau neurofilamente (NF)+, *astrocitară*: GFAP+, *mezenchimală*: vimentina+). Deși este o tumoră radiosensibilă, se produce frecvent diseminarea subarahnoidiană și, prin intermediul LCR, la nivelul măduvei spinării, prognosticul fiind rezervat.

Meningioamele se întâlnesc cu frecvență maximă în decada a 4-a - a 5-a de viață, având predilecție pentru sexul feminin. Meningioamele se dezvoltă din granulațiile arahnoidiene și sunt, de regulă, tumori benigne cu creștere lentă, atașate intim suprafeței interne a durei.

În majoritatea cazurilor, meningioamele se localizează pe convexitatea creierului, în regiunea parasagitală, mai rar la bază, în șanțul olfactiv și lateral de aripa sfenoidului. Tumora este delimitată printr-o capsulă subțire, are formă sferică, lobulată sau uneori turtită ("în placă") și

consistență crescută. Este bine demarcată față de țesutul nervos adiacent pe care îl comprimă. În expansiunea sa, tumora dislocă masa cerebrală din jur, infiltrază *dura mater* și provoacă reacții de hiperostoză în plăcile osoase învecinate; uneori poate determina liza osului, cu extinderea extracraniană a tumorii. Pe suprafața de secțiune are aspect variabil, omogen, cenușiu sau cu formațiuni globuloase calcificate, în funcție de structura histologică.

Clasificarea actuală recunoaște 3 tipuri de meningioame, cu comportament biologic și prognostic diferite: meningioame tipice/benigne (GI), meningioame atipice/borderline (GII), respectiv meningioame anaplazice/maligne (GIII).

Meningioamelor tipice GI (cu prognostic excelent, dacă tumora este excizată în totalitate) le lipsesc trăsăturile microscopice întâlnite în cele atipice și anaplazice. Sunt recunoscute o mare varietate de subtipuri histologice, cele mai frecvent întâlnite în practică fiind:

- meningotelial (endoteliomatos);
- fibros (fibroblastic);
- mixt (tranzițional);
- psamomatos;
- angiomatos.

Meningioamele atipice GII și meningioamele anaplazice GIII prezintă invazia parenchimului nervos adiacent, atipie cito-nucleară, mitoze frecvente, focare de necroză și pierderea caracteristicilor meningoteliale clasice (pattern de creștere în vârtejuri / lobuli-sinciții / fascicule ale celulelor neoplazice, corpii psamomatoși etc). Aceste ultime două tipuri histopatologice tind să recidiveze chiar și după radioterapia post-intervenție chirurgicală.

Schwannoamele (neurinoamele), tumori derivate din celulele Schwann, sunt constituite din arii dens celulare (arii Antoni A), în care celulele fuziforme sunt dispuse în fascicule ocazional paralele, cu nuclei dispuși în palisadă (corpi Verocay), intricate cu arii mai sărac celulare, cu textură laxă (arii Antoni B). IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru vimentină și proteina S-100. *Neurinomul de acustic* este un schwannom intracranian care afectează nervul VIII. Schwannoamele se pot dezvolta, de asemenea, din teaca rădăcinii nervilor spinali.

Metastazele cerebrale

Metastazele tumorale intracraniene se produc în general la bolnavi cu cancer avansat (6% din totalitatea metastazelor sunt metastaze cerebrale). Metastaze cerebrale produc mai ales melanoamele maligne, carcinomul mamar și pulmonar și, mai puțin frecvent, carcinomul renal, colorectal, hepatic, tiroidian, ovarian, precum și unele sarcoame.

IX. MORFOPATOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN

PATOLOGIA HIPOFIZEI

PATOLOGIA NON-TUMORALĂ A HIPOFIZEI

Leziunile inflamatorii ale hipofizei sunt rare. Inflamația acută apare, de obicei, prin propagarea unui proces infecțios de vecinătate. La acest nivel pot fi întâlnite inflamații granulomatoase de tipul tuberculozei sau sarcoidozei. Hipofizita autoimună este rară comparativ cu boala autoimună a altor glande endocrine. Infecția cu citomegalovirus poate fi întâlnită la pacienți cu SIDA.

TUMORILE HIPOFIZARE

Tumorile hipofizare se întâlnesc destul de frecvent. Reprezintă 10 - 15% din tumorile intracraniene și pot deriva din adenohipofiză sau din neurohipofiză.

TUMORILE ADENOHIPOFIZEI reprezintă marea majoritate a tumorilor hipofizare și se împart în *adenoame* și *carcinoame*.

Adenoamele hipofizare sunt cele mai comune tumori benigne epiteliale ale hipofizei anterioare. De obicei, acestea duc la secreția, în exces, a unuia sau a mai multor hormoni hipofizari, cu hiperfuncție endocrină corespunzătoare. Se întâlnesc la ambele sexe, fiind mai frecvente la adulți, cu o incidență maximă între 35 și 60 de ani. Etiologia lor este incertă, fiind incriminați factori hormonal, genetici și de mediu. Majoritatea adenoamelor hipofizare sunt sporadice, dar uneori apar în contextul neoplaziei endocrine multiple (MEN) de tip 1, un sindrom ereditar în cadrul căruia pacienții dezvoltă adenoame hipofizare, hiperplazie sau adenoame paratiroidiene și adenoame pancreatice.

Adenoamele hipofizare pot fi *funcționale* (cu producere excesivă de hormoni și manifestări clinice asociate acțiunii acestora) sau *nefuncționale* (fără simptome clinice asociate unui exces hormonal).

Adenoamele sub 10 mm diametru, denumite microadenoame, sunt descoperite datorită manifestărilor determinate de secreția de hormoni în exces, iar tumorile ≥ 10 mm (macroadenoame) sunt diagnosticate mai degrabă ca urmare a efectelor compresive locale.

În toate adenoamele hipofizare se produce lărgirea șei turcești. Tumorile pot avea efect compresiv asupra restului glandei, determinând atrofie hipofizară și fenomene de hipopituitarism.

Macroscopic, adenoamele hipofizare au dimensiuni variabile, de la câțiva milimetri până la câțiva cm (de mărimea unei mandarine), culoare galben-roșietică și consistența crescută/dură sau redusă, în funcție de prezența focarelor hemoragice, a zonelor de necroză și calcificare sau a formațiunilor chistice. Aceste tumori cresc expansiv, cu erodarea șei turcești.

Microscopic, adenoamele hipofizare sunt compuse din celule poligonale uniforme, dispuse în plaje solide, cordoane sau papile. În funcție de caracteristicile tinctoriale ale citoplasmei celulelor tumorale, se disting adenoame cromofobe, acidofile și bazofile. Adenoame hipofizare cu activitate mitotică crescută sunt asociate cu un comportament mai agresiv, cu invazie locală și recurență, fiind denumite **adenoame atipice**.

Adenomul cromofob este cea mai frecventă tumoră hipofizară întâlnită la adulți. Frecvența sa crește uneori în timpul sarcinii când tumora devine manifestă clinic. Nu determină o simptomatologie endocrină.

Clinic, macroadenoamele cromofobe pot comprima chiasma optică (cauzând migrene severe și hemianopsie bitemporală), hipotalamusul (cu diabet insipid, stări febrile) și sinusurile cavernoase (cu afectarea nervilor cranieni).

Adenomul acidofil, constituit predominant din celule acidofile voluminoase de tip alfa, se însoțește de sindroame clinice determinate de hipersecreția de hormon somatotrop (STH). Dezvoltarea adenomului acidofil la copil produce gigantism, iar la adult acromegalie. *Gigantismul* se caracterizează printr-o dezvoltare exagerată, dar proporționată, a scheletului, indivizii afectați depășind înălțimea de 2 m. Dezvoltarea sa este favorizată de cartilajele de creștere încă neosificate. În *acromegalie* se produce o dezvoltare exagerată a extremităților, asociată cu splenomegalie, iar nasul, buzele, urechile, mandibula sunt proeminente. Tumora poate avea efect compresiv asupra restului glandei, determinand fenomene de hipopituitarism sau asupra chiasmei optice și nervilor optici, cu tulburări de vedere.

Adenomul bazofil, alcătuit din celule bazofile de tip beta, este mai rar întâlnit. Se întâlnește la adulți și tineri, iar clinic se asociază cu boala Cushing, ca o consecință a stimulării excesive a corticosuprarenalei prin ACTH-ul secretat în exces. Boala Cushing se manifestă prin: obezitate cu dispoziție facio-tronculară (respectând extremitățile), modificări ale țesutului osos (demineralizare osoasă de tip osteoporotic), modificări ale țesutului muscular (atrofii musculare severe), tulburări cardio-vasculare (HTA, fragilitate capilară), modificări ale aparatului uro-genital cu leziuni de tip

nefrosclerotic, hirsutism și tulburări sexuale. Pe tegumente se constată prezența de vergeturi (striuri roșietice) la nivelul mamelelor, flancurilor și coapselor.

Deoarece proprietățile tinctoriale ale celulelor tumorale nu se corelează cu tipul de hormon secretat, în prezent, adenoamele hipofizare sunt clasificate în funcție de hormonul secretat de către celulele neoplazice (detectat prin colorații IHC) și de sindromul endocrin clinic pe care-l determină, deosebindu-se astfel: adenom secretant de prolactină (prolactinom), adenom secretant de STH, adenom corticotrop (ACTH), adenom gonadotrop (FSH, LH), adenom tireotrop (TSH), adenom plurihormonal, adenom hipofizar nefuncțional (cu celule nule, oncocitom, adenom silențios) etc.

Craniofaringiomul (chistul supraselar) reprezintă 1-2% din tumorile intracraniene, cu incidență maximă în copilărie (între 5-15 ani) și la adulții peste 65 de ani. Tumora se dezvoltă din restul pungii Rathke și are o localizare supraselară sau intraselară. De obicei, pacienții prezintă cefalee și tulburări de vedere. Uneori, la copii, se observă retard de creștere cauzat de hipofuncția hipofizară, cu deficiență de hormon de creștere.

Macroscopic, tumora are dimensiuni variabile (în medie 3-4 cm diametru) și este delimitată de o capsulă groasă, albicioasă, frecvent calcificată și aderentă de țesuturile vecine. Pe suprafața de secțiune are zone chistice care alternează cu zone solide. Lichidul intrachistic, de culoare brun-verzuie, conține cristale de colesterol și calciu. De obicei, tumora invadează chiasma optică sau nervii cranieni, cu extindere înspre ventriculul III și baza craniului.

Aspectul *microscopic* este polimorf, tumora fiind compusă din plaje solide sau cuiburi de epiteliu scuamos stratificat cu palisadări periferice, chisturi cu conținut proteic și cristale de colesterol, calcificări distrofice, papile tapetate de epiteliu scuamos bine diferențiat, fibroză și inflamație cronică.

Carcinoamele hipofizare iau naștere din celulele hipofizare normale sau din adenoame invazive și sunt extrem de rare, fiind adesea diagnosticate în stadiul metastatic. În creșterea lor, tumorile rup capsula, invadează ventriculul III și distrug șaua turcească.

Microscopic au o structură similară adenomului cromofob sau acidofil, dar anaplazia și indicele mitotic crescut sugerează o evoluție agresivă. Carcinoamele hipofizare pot fi, din punct de vedere hormonal, funcționale sau nefuncționale.

TUMORILE NEUROHIPOFIZEI sunt foarte rare, fiind reprezentate de *teratoame*, *limfoame* și *glioame*.

PATOLOGIA TIROIDEI

GUȘILE

Prin gușă înțelegem creșterea în volum și greutate a tiroidei. Gușile reprezintă cele mai frecvente leziuni din patologia tiroidei. Din punct de vedere funcțional se deosebesc:

- guși fără manifestări endocrine evidente clinic;
- guși cu manifestări de hipo- sau hipertiroidism.

Gușa simplă (netoxică difuză)

Este consecința unei hipertrofii și hiperplazii compensatorii a epiteliului folicular, secundare unei tulburări în sinteza hormonilor tiroidieni, fie prin aport insuficient de iod, fie prin alterarea activității enzimaticice de la nivelul epiteliului tiroidian. Gușa simplă se prezintă sub 2 forme: **gușa coloidă difuză** și **gușa nodulară**.

Gușa coloidă difuză

Afectează difuz întreaga glandă și se însoțește de eutiroidie. Datorită faptului că foliculii sunt plini cu coloid se mai numește și gușă coloidă. Apare fie ca boală endemică, fie sporadic.

Gușa endemică are o incidență crescută în anumite zone geografice - zone montane și zone nemontane îndepărtate de mare.

Este cauzată de deficitul de iod (prin aport insuficient, tulburări de absorbție sau necesități crescute) care determină o scădere a sintezei de hormoni tiroidieni și o eliberare crescută de hormon tireostimulator hipofizar (TSH), cu hipertrofia și hiperplazia epiteliului folicular, creșterea în volum a tiroidei și apariția gușii. Creșterea masei de celule foliculare duce la eliberarea crescută de hormon, până la atingerea stadiului de eutiroidie.

Variațiile incidenței gușii endemice în regiuni cu același deficit de iod, sunt explicabile prin existența unor factori gușogeni adiționali: calciul și fluorul din apă pot iniția formarea gușii. Alimentele care conțin substanțe de tip tiouree (legumele din familia crucifere precum: varza, varza de Bruxelles, conopida, brocoli) inhibă transportul iodului în tiroidă și concură la deficitul de iod. Există și medicamente care afectează biosinteza hormonilor tiroidieni.

În evoluția gușii coloide difuze, se deosebesc 2 stadii:

- *stadiul hiperplazic*, în care tiroida este moderat mărită în volum (100-150g), translucidă, de consistență fermă, cu aspect hiperemic. *Microscopic*, predomină aspectul microfolicular, cu foliculi tiroidieni mici, tapetați de un epiteliu înalt și coloid redus cantitativ, palid, apos - *gușă parenchimotoasă*;
- ulterior (odată cu creșterea masei de celule foliculare și atingerea stadiului de eutiroidie) se produce *involuția coloidă*, cu aplatizarea epiteliului folicular și stocare masivă de coloid - *gușă coloidă*. Tiroida devine marcat mărită în volum (până la 500g), iar acumularea de coloid determină creșterea consistenței, cu aspect translucid-gelatinos pe secțiune. Uneori, creșterea volumului glandei poate avea efecte compresive pe nervul recurent, esofag sau trahee. *Microscopic*, foliculii tiroidieni sunt lărgiți, destinși de coloid omogen intens colorat și mărginiți de un epiteliu cubic sau turtit inactiv. Acumularea de coloid în foliculi este neuniformă: în timp ce unii foliculi sunt foarte destinși, alții sunt mici și pot prezenta proiecții papilifere intrafoliculare. Prin confluarea foliculilor se pot forma chisturi (gușa coloido-chistică). Unii foliculi sunt inegali ca mărime (gușa anizo-foliculară).

Gușa coloidă este mult mai frecventă la femei și apare, de obicei, la pubertate sau în timpul sarcinii. Funcția tiroidiană se menține în limite normale.

Gușa nodulară (coloidă nodulară) este un stadiu avansat al gușii difuze, fiind cauzată de modificările care se petrec în timpul fazelor de hiperplazie și involuție coloidă. Apare sporadic sau endemic și este mai frecventă la femeile în vârstă. Produce cea mai mare creștere în volum a tiroidei, creând probleme de diagnostic diferențial cu cancerul. Mecanismul responsabil de formarea nodulilor din gușa nodulară este necunoscut.

Macroscopic, tiroida este mult mărită în volum, putând depăși uneori 500g și ajungând până la 2 kg, când gușa plonjează în torace. Poate fi afectat un singur lob sau, de o manieră asimetrică, toată glanda, determinând compresii pe trahee și esofag. Pe secțiune prezintă noduli multipli cu aspect heterogen, variabili ca număr și dimensiune, opaci sau translucizi, parțial sau total încapsulați și delimitați de parenchimul înconjurător (realizând aspecte asemănătoare adenomului, de unde și numele de gușă adenomatoasă). Nodulii pot prezenta zone de necroză ischemică și hemoragie, degenerări chistice, focare de calcificare și osificare.

Microscopic, nodulii sunt constituiți din foliculi de dimensiuni variabile (de la foliculi mici, cu epiteliu înalt, la foliculi mari, cu epiteliu aplatizat). Se pot identifica focare de hemoragie, arii de fibroză, formațiuni

microchistice, zone de calcificare, reacții granulomatoase față de coloidul extravazat, cristale de colesterol etc.

Din punct de vedere funcțional, este o gușă netoxică asociată, de regulă, cu eutiroidie. Într-un număr redus de cazuri apar manifestări de hipertiroidism care diferă însă de boala Graves - Basedow prin absența oftalmopatiei și dermatopatiei.

HIPERTIROIDISMUL (tireotxicoza)

Hipertiroidismul este cauzat de o secreție excesivă de tiroxină și triiodtironină (T₄ și T₃) și apare sub 3 forme:

1. gușa exoftalmică (boala Graves - Basedow);
2. adenomul toxic;
3. gușa nodulară toxică.

1. Gușa exoftalmică (boala Graves - Basedow) reprezintă forma cea mai frecventă de hipertiroidism (80%) determinat de hiperplazia difuză a tiroidei, asociată, inconstant, cu oftalmopatie și dermatopatie infiltrativă.

Afecțiunea este mai frecventă la femei în perioadele de dezechilibru hormonal: pubertate, sarcină, menopauză.

Patogenic, boala Graves - Basedow este o boală autoimună specifică tiroidei, cauzată de producerea excesivă de autoanticorpi care se leagă de receptorii de TSH ai celulelor epiteliale ale foliculilor tiroidieni, având ca rezultat stimularea excesivă a epiteliului folicular, cu hiperproducție de hormoni tiroidieni (T₃ și T₄), inhibarea secreției de TSH de către hipofiză și manifestări clinice de hipertiroidism. Majoritatea pacienților cu boală Graves - Basedow (95%) prezintă niveluri serice crescute de anticorpi stimulatori ai tiroidei (*thyroid stimulating autoantibodies, TSAb*).

Oftalmopatia din boala Graves se manifestă variat, de la forma ușoară (exoftalmia simplă) până la forme grave, cu pierderea vederii. Este cauzată de limfocitele T activate și produșii lor de secreție (citokine) care stimulează proliferarea adipocitelor și secreția glicozaminoglicanilor (mucopolizaharide) de către fibroblaștii periorbitali.

Boala Graves-Basedow se poate asocia și cu alte boli autoimune: anemie pernicioasă, artrită reumatoidă, boli care au în comun HLA-B8 și HLA-DR3. Biologic, se constată creșterea nivelului seric al hormonilor tiroidieni circulanți (T₃ și T₄) și scăderea nivelului TSH.

În boala Basedow netratată, *macroscopic*, tiroida este moderat și simetric mărită în volum (sub 100g), cu capsula intactă. Pe secțiune are aspect omogen, roșietic-cărnos, intens lobulat.

Microscopic, aspectul caracteristic îl reprezintă celularitatea excesivă a parenchimului, cu hiperplazia epiteliului folicular. Foliculii hiperplazici cu proiecții papilare, în general neramificate, lipsite de ax fibrovascular, sunt tapetați de celule foliculare înalte, cilindrice, cu citoplasmă clară și nuclei situați bazal. Coloidul foliculilor este palid, apos, cu vacuole de resorbție situate la polul apical al celulelor. Stroma interfoliculară este bogat vascularizată, cu agregate de limfocite care pot forma foliculi limfoizi cu centri germinativi.

În *boala Basedow tratată*, aspectul histopatologic este diferit, în funcție de terapia preoperatorie. Administrarea de iod (sub formă de iodură de potasiu), care inhibă sinteza hormonilor tiroidieni, are ca efect reducerea vascularizației, involuția tiroidei cu aplatizarea epiteliului folicular și creșterea cantității de coloid la nivelul foliculilor. Infiltratul limfocitar nu este influențat de medicația iodată. Reacțiile involutive nu sunt difuze, ceea ce determină persistența unor zone cu caracter hiperplazic. Administrarea medicamentelor antitiroidiene poate determina o creștere a nivelului TSH-ului, având ca rezultat hiperplazia parenchimotoasă.

2. Adenomul toxic este o leziune nodulară autonomă, hipersecretantă, care antrenează o hipertiroidie cu fiziopatologie diferită de cea a bolii Graves - Basedow. Nodulul autonom are efect frenator asupra secreției de TSH, inhibând activitatea parenchimului învecinat. Apare în special la femei tinere, cu o gușă veche în antecedente, dar poate fi întâlnit și la adolescenți. Clinic, se manifestă prin semne de tireotxicoză, predominant cardiace, fără exoftalmie.

Macroscopic, adenomul toxic este un nodul tiroidian unic, rotund, bine delimitat, de culoare roșietică-bej, cu diametru de 3-4 cm (capabil să producă hormoni tiroidieni în exces). Adeseori este remaniat prin hemoragie, edem și degenerare chistică centrală. *Microscopic* este constituit din foliculi neregulați, de talie medie, cu proiecții papilare (asemănătoare celor din boala Basedow), tapetați de epitelii înalte și separați printr-o stromă edematoasă sau fibroasă.

3. Gușa nodulară toxică

Este mai puțin obișnuită și se întâlnește mai frecvent la persoane cu vârsta peste 50 ani. Apare frecvent la femei cu gușă simplă netoxică care după mai mult de 5 ani de evoluție prezintă semne de hipertiroidism.

Fenomenele de tireotxicoză sunt moderate, exoftalmia lipsind de obicei. Tiroida este inegal mărită în volum, cu prezența de noduli de dimensiuni variate, înconjurați de benzi fibroase și de modificări degenerative. Pe suprafața de secțiune, tiroida este cărnoasă și de consistență

crescută, indicând transformări hiperplazice, sau moale și translucidă din cauza acumulării de coloid.

HIPOTIROIDISMUL

Reprezintă o stare patologică manifestată printr-o insuficiență tiroidiană determinată de diminuarea sau absența secreției de hormoni tiroidieni.

Din punct de vedere *etiopatogenic* se deosebesc:

- hipotiroidismul hipofizar, produs de o secreție inadecvată de TSH de către hipofiză sau de hormon tireotrop (TRH) de către hipotalamus;
- hipotiroidismul primar, determinat de alterări ale parenchimului tiroidian prin: inflamații (tiroidite), neoplazii, tiroidectomii, iradiere, terapie cu iod radioactiv;
- hipotiroidismul periferic, produs prin tulburări în transportul plasmatic al hormonilor tiroidieni sau prin incapacitatea țesuturilor de a utiliza tiroxina.

Insuficiența tiroidiană determină, la copii, **cretinismul** și la adulți **mixedemul**.

Cretinismul reprezintă o deficiență congenitală a funcției tiroidiene. Poate fi endemic (gușogen), sporadic sau familial. Se dezvoltă cel mai adesea ca urmare a unei tulburări de dezvoltare a tiroidei (disgenezie tiroidiană), iar uneori este cauzat de defecte metabolice dobândite în secreția hormonilor tiroidieni. Tiroida este mult mărită în volum, cu noduli de tip adenomatos, cu hiperplazie epitelială marcată, unele celule fiind neregulate și pleomorfe.

Mixedemul reprezintă o insuficiență tiroidiană la adult, determinată de atrofia glandei prin inflamații și tumori. În etiopatogenie sunt incriminate: carența de iod din regiunile endemice, factorii genetici din gușa familială și procesele autoimune (prezența de anticorpi circulanți anti-tiroglobulină la 80% dintre bolnavii cu mixedem). Poate apărea postoperator, după tiroidectomie, iradiere, tratament cu antitiroidiene sau după leziuni distructive hipofizare.

Se întâlnește mai ales la femei, între 40 și 50 de ani și se manifestă printr-un edem bogat în mucopolizaharide și acid hialuronic, în special al tegumentelor. Pielea este uscată, aspră, gălbuie, cu descumări abundente și îngroșată prin acumularea subcutanată a unui material mucoid, iar părul este aspru și puțin. Limba este edemațiată, iar faciesul mongoloid, cu fantele palpebrale micșorate. Metabolismul bazal scade, activitatea fizică și psihică este diminuată. Boala se însoțește de disfuncții gonadice cu tulburări menstruale, amenoree, sterilitate la femei și impotență sexuală la bărbați.

TIROIDITELE

Tiroiditele sunt procese patologice reprezentate de leziuni de natură inflamatorie, precum și de leziuni cu o semnificație mai puțin clară, în care predomină scleroza și infiltratul limfocitar. Sunt rare, nedepășind 3% din totalul leziunilor tiroidiene. Cea mai utilă clasificare a tiroiditelor are la bază criteriile clinice, etiologice și morfopatologice.

Tiroiditele acute de natură infecțioasă sunt afecțiuni foarte rare, produse de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella*, *Enterobacter* etc. Tiroidita este interesată cel mai frecvent într-un context infecțios generalizat (septicemie), prin diseminare hematogenă sau prin propagarea unui proces infecțios de vecinătate (plagă supurată, proces supurativ laringo-traheal). Pacienții au funcție tiroidiană normală (sunt eutiroidieni).

Macroscopic, tiroidita este mărită în volum, turgescență și dureroasă.

Microscopic, procesul inflamator are inițial un caracter seros, apoi supurativ localizat (de tipul abcesului) sau difuz (de tipul flegmonului). Cu timpul, supurația este delimitată de un țesut fibroscleros.

Infecțiile virale ale glandei apar în cadrul virozelor și trec odată cu acestea. La pacienții imunodeprimați se poate instala o tiroidită cu *Pneumocystis jirovecii* (carinii), citomegalovirus sau fungi (*Candida albicans*).

Tiroidita subacută (granulomatoasă, cu celule gigante, boala de Quervain) reprezintă o formă distinctă de inflamație granulomatoasă autolimitată a tiroidei. Boala afectează mai frecvent femeile între 30 și 50 de ani. *Clinic*, creșterea rapidă și dureroasă în volum a tiroidei este însoțită de febră, stare generală alterată și astenie.

Deși etiopatogenia este necunoscută, circumstanțele pledează pentru o etiologie virală, inflamația tiroidei fiind precedată frecvent de un proces inflamator la nivelul căilor respiratorii superioare. În plus, boala este asociată cu izbucnirea unor boli virale și cu creșterea titrului de anticorpi față de unele antigene virale (adenovirusuri, rinovirusuri, virusul Cocksackie, ECHO, urlian, rujeolic). Etiologia virală este susținută și de evoluția clinică, caracterizată prin rezoluția spontană a simptomelor în câteva săptămâni sau luni, în absența tratamentului antibiotic.

Macroscopic, tiroidita este asimetric mărită în volum, cu suprafața nodulară, ușor aderentă de structurile vecine; pe secțiune, arii albicioase – gălbui, de consistență fermă, contrastează cu parenchimul neafectat care are culoare brun – roșietică.

Aspectul *microscopic* este dependent de stadiul evolutiv al bolii, leziunile având distribuție segmentară. În stadiul inițial predomină aspectele

de inflamație acută cu distrucția foliculilor tiroidieni și înlocuirea acestora printr-un infiltrat bogat în PMNn, cu formare de microabcese. Ulterior, în jurul foliculilor tiroidieni lezați apar agregate de macrofage și celule epitelioide care fagocitează coloid și se vor transforma în celule gigante multinucleate care se dispun sub formă de coroană în jurul revărsatului coloid. Aceste celule, alături de infiltratul inflamator (limfocite, plasmocite), formează granuloame cu celule gigante (de unde și denumirea de tiroidită granulomatoasă). În stadiul final, zonele tisulare distruse sunt substituite prin fibroză. Prin prezența celulelor epitelioide și a celulelor gigante de tip Langhans, leziunile granulomatoase amintesc de cele din tuberculoză, dar nu este prezentă necroza de caseificare.

Inflamația glandei și lezarea epiteliului folicular determină o eliberare crescută de hormoni tiroidieni care se manifestă prin hipertiroidism moderat, dar pasager pentru că funcția glandei revine la normal.

Tiroiditele cronice specifice sunt rare fiind reprezentate, în principal, de tuberculoza tiroidiană și sifilisul tiroidian.

- **Tuberculoza tiroidiană** este o afecțiune cu frecvență în creștere. Leziunile se produc prin însămânțare hematogenă sau prin propagarea unei tuberculoze cazeoase din limfonodulii latero-cervicali sau de la o tuberculoză laringo-traheală. Morfologic se prezintă, fie sub forma granulațiilor miliare (în TBC miliară generalizată), fie sub forma leziunilor cazeoase extinse.
- **Sifilisul tiroidian** apare sub forma unei tiroidite interstițiale difuze cu reacție sclerogenă și microgome sifilitice (în sifilisul congenital).

Tiroidita limfocitară cronică Hashimoto (forma clasică a tiroiditei autoimune, struma limfomatoasă) reprezintă cea mai frecventă etiologie a hipotiroidismului în regiunile fără deficit de iod și o cauză majoră de gușă nonendemică la copil. Boala afectează cu predilecție femeile (de 10 - 15 ori mai frecvent decât bărbații) cu vârste cuprinse între 30 și 50 ani.

Boala are o predispoziție ereditară, sugerată de apariția sa frecventă în cadrul aceleiași familii, asocierea cu antigenul HLA – DR₃ (varianta atrofică) sau antigenul HLA-D₅ (varianta gușogenă) și cu alte boli autoimune (lupus eritematos sistemic (LES), sindromul Sjögren, artrita reumatoidă, boala Graves - Basedow, diabet zaharat (DZ) de tip II, anemia pernicioasă).

În prezent, tiroidita Hashimoto este considerată prototipul de boală autoimună, în patogeniza sa fiind implicate mecanismele imunității mediate celular și umoral.

În serul pacienților cu tiroidită Hashimoto au fost detectați anticorpi anti-peroxidază tiroidiană (anti-TPO), anticorpi anti-tiroglobulină, anticorpi anti-TSH (aceștia din urmă blochează receptorii membranari pentru TSH în

tiroidita Hashimoto, dar îi stimulează în boala Graves Basedow). La un număr redus de pacienți cu tiroidită Hashimoto (aproximativ 10-15%) nu se detectează acești anticorpi.

Clinic, pacienții prezintă creșterea nedureroasă în volum a tiroidei, însoțită uneori de simptome determinate de compresiune. Funcțional, în fazele inițiale ale bolii, majoritatea pacienților prezintă eutiroidie, iar pe măsură ce leziunile progresează se instalează un hipotiroidism de grade variate. Tiroidita Hashimoto asociată cu boala Basedov - Graves se însoțește de hipertiroidism.

Macroscopic, în varianta gușogenă, tiroida este difuz și moderat mărită în volum, asimetrică, cu suprafața netedă sau lobulată, consistență elastică și capsula aderentă de structurile vecine (mai rar intactă). Pe secțiune, structura normală brun – cărnosă este înlocuită cu țesut nodular gri - palid.

Microscopic, boala se caracterizează prin înlocuirea extensivă a parenchimului tiroidian printr-un infiltrat limfo-plasmocitar masiv ce formează foliculi limfoizi cu centri germinativi, imunoblaste, macrofage. Foliculii tiroidieni sunt în număr redus, mici, atrofici și conțin coloid intens eozinofil, iar epiteliul folicular poate prezenta modificări oncocitare (celule Hürthle) - celule poligonale cu citoplasmă abundentă, intens eozinofilă (oxifilă), granulară și nuclei situați central. Fibroza, în benzi subțiri, înconjoară grupuri de foliculi tiroidieni sau structurile limfoide.

Tiroidita Riedel (tiroidita fibroasă, struma Riedel) este o afecțiune rară, mai frecventă întâlnită la femei cu vârste cuprinse între 40 și 60 de ani. Este un proces fibro-inflamator care afectează glanda tiroidă și țesuturile moi adiacente. Are o etiologie neclară putând fi o manifestare în cadrul unui proces fibrozant care implică și alte organe – fibroscleroza multifocală sistemică (fibroză retroperitoneală, mediastinală, colangită sclerizantă, pseudotumora inflamatorie a orbitei). Prezența anticorpilor anti-tiroidieni, la unii pacienți, sugerează intervenția unui mecanism autoimun în producerea bolii. Unele teorii sugerează relația cu maladia IgG4-RD (Immunoglobulin G4 - related disease) care poate afecta practic orice organ și care se caracterizează prin prezența unui infiltrat dens limfo-plasmocitar, fibroză, flebită obliterativă și creșterea IgG4 seric.

Manifestările *clinice* sunt legate mai ales de comprimarea organelor vecine, cu dispnee, stridor, disfagie, răgușeală și pot simula un carcinom tiroidian. Din punct de vedere funcțional, tiroidita Riedel se caracterizează prin hipotiroidism.

Macroscopic, tiroida este mărită în volum, are suprafața neregulată, nodulară, aderentă de structurile învecinate (în special de mușchi) și consistența fermă, lemnoasă. Pe secțiune, zonele afectate sunt albicioase,

lipsite de lobulație. Procesul poate interesa toată glanda sau doar o parte din ea.

Microscopic se remarcă înlocuirea parenchimului tiroidian (și invazia musculaturii scheletice adiacente) prin zone extinse de fibroză densă, în benzi groase (frecvent hialinizate) infiltrate cu limfocite, plasmocite, eozinofile și macrofage. În ariile de fibroză se pot identifica vase cu leziuni de vasculită și perivasculită. Foliculii tiroidieni sunt obliterateți sau comprimați de țesutul fibros. În 25% din cazuri foliculii tiroidieni sunt proliferați adenomatos în masa de fibroză. Rezeecția chirurgicală este extrem de dificilă.

TUMORILE TIROIDEI

Marea majoritate a tumorilor tiroidiene sunt tumori primare epiteliale reprezentate de adenoame și carcinoame.

Adenoamele tiroidiene sunt tumori epiteliale benigne, relativ frecvente, compuse din celule foliculare. Apar la orice vârstă, femeile fiind mai frecvent afectate decât bărbații.

Macroscopic se prezintă ca formațiuni nodulare, de cele mai multe ori solitare, bine delimitate, înconjurate de o capsulă fibroasă completă, intactă, ce comprimă țesutul tiroidian adiacent. Modificările degenerative secundare (hemoragie, calcificări, transformare chistică) sunt obișnuite în tumorile mari.

Microscopic, celulele tumorale formează foliculi uniformi, tapetați de celule foliculare bine diferențiate care conțin coloid. Se disting următoarele tipuri de adenom:

- *adenomul folicular* - cea mai frecventă formă de adenom tiroidian, constituit din foliculi tiroidieni plini cu coloid, similari celor din tiroida normală (adenomul simplu), uneori mici (adenom microfolicular), altele mari (adenom macrofolicular/coloid) sau de ambele tipuri;
- *adenomul embrionar* - constituit din cordoane sau trabecule de celule tumorale cu tendință slabă de a forma foliculi;
- *adenomul fetal* - constituit din foliculi mici, separați prin coloid hialinizat abundent sau printr-o stromă edematoasă bine reprezentată;
- *adenomul cu celule Hürthle* - alcătuit din celule poligonale mari, cu citoplasma abundentă, eozinofilă, granulară și nuclei cu nucleoli proeminenți.

Unele adenoame foliculare pot prezenta pleomorfism nuclear focal, fără ca acest aspect să reprezinte o dovadă de malignitate. Diagnosticul de

adenom tiroidian se stabilește numai după examinarea histologică atentă a integrității capsulei (pe specimenul rezecat), parametru esențial pentru diferențierea adenomului folicular de carcinomul folicular.

Deși majoritatea sunt adenoame nefuncționale (pacienții prezintă eutiroidie), un număr redus de astfel de tumori sintetizează hormoni tiroidieni (adenoame toxice) care determină tireotoxicoză.

Adenoamele tiroidiene au prognostic excelent, nu recidivează și nu metastazează.

Alte tumori benigne tiroidiene rare sunt: tumora trabeculară hialinizantă, paragangliomul, hemangiomul, tumora fibroasă solitară etc.

CANCERUL TIROIDIAN

Cancerul tiroidian reprezintă 1% din totalul cancerelor din organism și este responsabil de 0,2% din decesele prin cancer. Este cea mai frecventă tumoră malignă endocrină, având o mare predilecție pentru femei (mai ales în decada a 3-a și a 7-a de viață) și reprezintă una dintre cele mai frecvente forme de cancer la adolescenți. Incidența sa a crescut în ultimii ani, probabil ca urmare a expunerii crescute la radiații. Adeseori cancerul se dezvoltă pe fondul unei guși nodulare sau adenomatoase preexistente. Poate debuta într-un singur lob, unde rămâne multă vreme cantonat, uneori încapsulat, apoi crește lent, invadând toată glanda și țesuturile vecine. Adeseori sunt afectate traheea și nervul recurent.

TIPURI HISTOLOGICE DE CANCER TIROIDIAN

Cel mai frecvent tip histologic de cancer tiroidian este carcinomul. După aspectul *microscopic*, acesta este clasificat în: *carcinom papilar*, *folicular* și *anaplazic*, care derivă din celulele foliculare și *carcinom medular* – o entitate distinctă, cu origine în celulele parafoliculare (C) secretante de calcitonină.

CARCINOMUL PAPILAR

Reprezintă cea mai frecventă formă de cancer tiroidian (70-80%). Tumora poate apărea la orice vârstă, inclusiv la copii și este uneori asociată cu expunerea anterioară la radiații. Este identificată adesea în decadele 3-5 de viață, cu preponderență la femei (3/1). În ultimele decenii s-a constatat o creștere semnificativă a incidenței carcinoamelor papilare de dimensiuni mici, care au un prognostic favorabil. Apariția carcinomului papilar este influențată de factori de mediu (antecedente de expunere la radiații a zonei capului și gâtului), factori hormonal și alterări genetice (rearanjări

RET/PTC, mutații BRAF). Corelația negativă dintre carcinomul papilar și gușa endemică este sugerată de incidența crescută a tumorii în zonele bogate în iod. Asocierea dintre cancerul papilar și boala tiroidiană autoimună (boala Graves - Basedow și tiroidita Hashimoto) este controversată.

Macroscopic, carcinoamele papilare pot fi solitare sau multiple (multifocale). Au dimensiuni variabile, de la leziuni microscopice, sub 1 cm diametru (microcarcinomul papilar), adesea bine delimitate și chiar încapsulate, până la mase tumorale mari (de 7-10 cm diametru), solide sau chistice, frecvent infiltrative. Pe secțiune prezintă culoare albicioasă, consistență fermă, cu frecvente cavități chistice și focare de calcificare.

Microscopic sunt alcătuite din structuri papilare ramificate, cu stromă fibrovasculară, tapetate de unul sau mai multe straturi de celule epiteliale cubice, bine diferențiate, cu nuclei rotunzi sau ovali, clari, veziculoși ("optic goi"), adeseori suprapuși sau conglomerati. Atipiile nucleare și mitozele atipice sunt rare. Corpii psamomatoși sunt prezenți în miezul papilelor sau în stroma tumorii. Adeseori stroma este infiltrată cu limfocite. Diagnosticul de carcinom papilar se bazează pe identificarea trăsăturilor nucleare, chiar și în absența arhitecturii papilare.

IHC, carcinomul papilar este pozitiv pentru tireoglobulină (TG) și TTF-1 (thyroid transcription factor-1) și exprimă majoritatea markerilor „de malignitate” ai tumorilor de origine foliculară: citokeratina (CK) 19, HBME-1 și galectina-3.

Carcinomul papilar are o evoluție lentă. Invadează direct țesuturile moi peritiroidiene și organele din regiunea cervicală și diseminează, pe cale limfatică, în limfonodulii laterocervicali. Prezența metastazelor izolate în limfonodulii cervicali nu pare să influențeze semnificativ prognosticul, în general bun, al acestor leziuni. Diseminarea hematogenă, cu metastazare la distanță, este neobișnuită. Prognosticul este excelent, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 98%.

CARCINOMUL FOLICULAR

Este o tumoră epitelială malignă, cu origine în celula foliculară, responsabilă de 6 - 10% din toate cancerele tiroidiene. Apare mai frecvent la femei între 40 și 60 de ani, incidența acestei tumori fiind crescută în zonele cu deficit de iod. Clinic, se prezintă, cel mai frecvent, ca un nodul tiroidian solitar rece scintigrafic (care nu captează substanță radioactivă), de obicei fără adenopatie și fără semne de compresiune locală.

Macroscopic, carcinomul folicular este o tumoră solitară încapsulată, de formă rotundă sau ovală, de obicei peste 2 cm diametru. Pe suprafața de secțiune are aspect cărnos, relativ omogen, culoare bej sau albicioasă, rareori cu zone de remaniere chistică sau hemoragică.

Microscopic, tumorile sunt alcătuite din celule relativ uniforme, dispuse în foliculi asemănători celor din glanda normală sau cu diferențiere foliculară mai puțin evidentă. La fel ca în cazul adenoamelor foliculare, sunt descrise și carcinoame foliculare cu celule Hürthle.

Morfologic se deosebesc două subtipuri de carcinom folicular: (1) carcinom folicular minim invaziv („*minimally invasive*”), cu capsulă groasă. Acest subtip este greu de diferențiat de un adenom folicular, caracterul malign fiind stabilit pe baza semnelor de invazie capsulară și/sau vasculară care, prin definiție, sunt limitate; (2) carcinom folicular larg invaziv („*widely invasive*”), cu arhitectură foliculară densă, atipie nucleară și activitate mitotică, capsulă neregulată, cu zone vizibile de întrerupere și emboli tumorali în vasele din grosimea acesteia.

Carcinomul folicular metastazează pe cale hematogenă în plămâni și oase (vertebre, cutia craniană). Rata de supraviețuire la 5 ani este de 65%, iar la 10 ani de 92% pentru carcinomul minim invaziv și de 50% pentru cel larg invaziv. Prezența metastazelor la distanță înrăutățește prognosticul.

CARCINOMUL ANAPLAZIC (nediferențiat)

Carcinoamele anaplazice sunt tumori nediferențiate ale epiteliului folicular și reprezintă sub 5% din carcinoamele tiroidiene. Tind să apară la pacienți vârstnici (vârsta medie de 65 de ani) și sunt extrem de agresive, cu o rată a mortalității de aproape 100%.

Macroscopic se prezintă ca mase tumorale voluminoase, infiltrative, care se extind rapid dincolo de capsula tiroidei, în structurile adiacente ale gâtului. Au consistență crescută, culoare gri-albicioasă pe secțiune, adesea cu arii de necroză și hemoragie.

Microscopic, tumora se caracterizează printr-un polimorfism celular marcat: celule mici, rotunde, celule gigante și celule fuziforme, atipie nucleară evidentă, mitoze atipice. Stroma tumorii este săracă, adeseori infiltrată cu limfocite și plasmocite. Uneori, tumorile prezintă focare de diferențiere papilară sau foliculară sugerând originea dintr-un carcinom bine diferențiat.

Reprezintă cel mai agresiv tip de cancer tiroidian (40% din totalul deceselor prin cancer tiroidian), cu creștere rapidă, metastazare precoce și evoluție letală. Cei mai mulți pacienți decedază în primul an de la diagnostic (ca urmare a creșterii locale agresive și compresiunii pe structurile vitale ale gâtului). Rata de supraviețuire la 5 ani este aproape zero.

CARCINOMUL MEDULAR

Carcinomul medular tiroidian este o neoplazie neuroendocrină care derivă din celulele parafoliculare ale tiroidei (celule C) secretoare de

calcitonină, a cărei dozare are rol important în diagnosticarea și urmărirea postoperatorie a pacienților. Reprezintă în jur de 5% din totalul cancerelor tiroidiene având un caracter sporadic sau familial. Ambele forme prezintă mutații ale protooncogenei RET. Tumora cu caracter familial apare în cadrul neoplaziei endocrine multiple (MEN) de tip 2 care include: feocromocitomul, hiperplazia de paratiroide sau adenomul paratiroidian.

Carcinomul medular sporadic este semnalat mai frecvent în decada a 5-a de viață, iar cazurile cu predispoziție familială apar în jurul vârstei de 30 ani. Există o ușoară predominanță la sexul feminin.

Macroscopic, tumora se localizează mai frecvent în porțiunea superioară a tiroidei (mai bogată în celule C), ca nodul solitar sau ca leziuni multiple în ambii lobi tiroidieni. De obicei, tumora este bine delimitată, dar neîncapsulată, cu suprafața de secțiune de culoare cenușie.

Microscopic, tumora este constituită din celule rotunde, poligonale sau fuziforme, dispuse în insule, cordoane sau cuiburi. În unele cazuri, celulele neoplazice au aranjament trabecular, folicular, pseudopapilar sau asemănător tumorilor neuroendocrine (carcinoid-like). În majoritatea cazurilor, stroma tumorală conține depozite de amiloid (trăsătură distinctă), alteleori este hialinizată și cu focare de calcificare.

IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru calcitonină, cromogranină, sinaptofizină, antigen carcinoembrionar (CEAm), enolază neuronal-specifică (NSE), ACTH și serotonină. Microscopia electronică relevă existența unui număr variabil de granule intracitoplasmice electron-dense.

Carcinomul medular metastazează în limfonodulii regionali, plămân, ficat, oase. Metastazele reproduc structura tumorii primare și tind să conțină amiloid. Invazia locală a structurilor gâtului este comună. Rata de supraviețuire la 10 ani este de 65%.

LIMFOAMELE

Limfoamele primare ale glandei tiroide sunt rare, mai frecvent semnalate la femei, vârsta medie a pacienților fiind de 65 ani. Reprezintă 1-5% din toate tumorile tiroidiene maligne și aproximativ 2% din limfoamele extralimfonodale.

Pacienții cu tiroidită cronică limfocitară Hashimoto prezintă un risc semnificativ crescut de a dezvolta limfom tiroidian.

Microscopic, limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) este cel mai comun, urmat de limfomul cu celule B ale zonei marginale, extralimfonodal, dezvoltat din țesutul limfoid asociat mucoasei (limfomul MALT) și limfomul folicular. Alte tipuri rare includ limfoamele cu celule T, limfomul Burkitt și limfomul Hodgkin clasic.

Rata de supraviețuire la 5 ani este de 90-100% pentru MALT și de 75% pentru DLBCL.

Alte tumori maligne tiroidiene rare sunt: carcinomul tiroidian slab diferențiat, carcinomul scuamos, mucoepidermoid, cu diferențiere timică etc.

TUMORILE PARATIROIDEI

Adenoamele paratiroidiene sunt tumori benigne ale paratiroidei care apar sporadic sau în contextul neoplaziei endocrine multiple (MEN) de tip 1. Se însoțesc de hiperparatiroidism, cu hipercalcemie și hipofosfatemie.

Macroscopic sunt formațiuni nodulare unice, încapsulate, de 1-3 cm diametru, culoare brună. Adenoamele mari pot prezenta focare de hemoragie sau de degenerare chistică.

Microscopic, adenomul paratiroidian este alcătuit din plaje sau cuiburi de celule neoplazice asemănătoare celulelor principale normale, dispuse într-o stromă cu o rețea bogată de capilare. Uneori celulele au nuclei dispuși palisadic în jurul capilarelor, iar altele formează glande. Mitozele lipsesc sau sunt foarte rare. De obicei, la periferia adenomului poate persista o bandă de țesut paratiroidian normal sau atrofiat, care diferențiază adenoamele de hiperplaziile paratiroidiene.

Majoritatea adenoamelor paratiroidiene interesează o singură glandă, celelalte glande paratiroide fiind de obicei atrofiate. Îndepărtarea chirurgicală a tumorii reduce simptomele de hiperparatiroidism. Markerii de proliferare (Ki-67) arată o activitate proliferativă scăzută. Un indice de proliferare mai mare de 5% ar trebui să ridice suspiciunea unui adenom atipic sau unui carcinom.

Carcinoamele paratiroidei sunt tumori maligne rare, care afectează ambele sexe, mai ales grupa de vârstă 30 - 60 de ani. De obicei sunt tumori funcționale, care se însoțesc de hiperparatiroidism, cu hipercalcemie severă (peste 14 mg/dl).

Macroscopic, carcinomul paratiroidian apare cel mai adesea ca o masă slab circumscrisă, aderentă de țesuturile moi ale gâtului sau de glandă tiroidă. Ocazional, aceste tumori pot fi încapsulate, asemănătoare adenoamelor paratiroidiene.

Microscopic sunt compuse din trabecule de celule tumorale cu activitate mitotică semnificativă, separate prin benzi fibroase groase. Ocazional, tumorile invadează capsula sau vasele de sânge.

Tratamentul carcinomului paratiroidian constă în rezecție chirurgicală, la care se poate adăuga chimio- și radioterapia în cazul tumorilor invazive sau metastazate. După îndepărtarea chirurgicală,

recurențele locale sunt frecvente, aproximativ 1/3 din pacienți dezvoltând metastaze în limfonodulii regionali, plămâni, ficat și oase.

PATOLOGIA GLANDEI SUPRARENALĂ

Inflamațiile corticosuprarenalei

Suprarenalita autoimună este cea mai frecventă cauză de insuficiență corticosuprarenaliană primară (boala Addison) în țările dezvoltate și este cauzată de distrucția autoimună a celulelor care secretă hormonii steroizi. Bolile infecțioase, în special tuberculoza și infecțiile fungice, sunt responsabile de boala Addison mai ales în țările în curs de dezvoltare.

În suprarenalita autoimună primară glanda este neuniform micșorată în volum, greu de identificat în țesutul adipos perisuprarenalian. Morfologic, parenchimul glandular conține celule corticale reziduale înglobate într-o rețea de septuri conjunctive și infiltrat limfoid care se extinde în medulosuprarenală.

În tuberculoză sau în infecții fungice, arhitectura glandei este modificată prin prezența unei inflamații granulomatoase specifice asemănătoare celei din alte localizări ale infecției.

Tumorile corticosuprarenalei

Adenoamele corticale sunt cele mai frecvente tumori benigne ale suprarenalei. Majoritatea determină hiperfuncție și sunt descoperite accidental (incidentaloame suprarenaliene).

Macroscopic îmbracă aspectul unor noduli rotunjiți încapsulați, de dimensiuni reduse (1-2 cm diametru), moi, friabili, uneori multipli, uni- sau bilaterali. Pe suprafața de secțiune au o culoare galben - brună.

Microscopic se disting: *adenomul cu celule clare*, în care celulele tumorale, cu citoplasma bogată în lipide, sunt dispuse sub formă de trabecule, amintind aspectul zonei fasciculate și *adenomul cu celule eozinofile* de tipul celor din zona reticulată.

Tumorile maligne ale corticosuprarenalei sunt reprezentate de **carcinoame**, din care aproximativ 80% sunt tumori funcționale care secretă corticoizi și hormoni androgeni.

Macroscopic sunt tumori de dimensiuni mari, de obicei peste 200 g, slab delimitate, invazive, care înlocuiesc glanda suprarenală. Pe secțiune au un aspect pestriț, galben - brun, cu zone de necroză, hemoragie și modificări chistice.

Microscopic sunt alcătuite din celule cu citoplasma clară sau întunecată, cu pleomorfism nuclear și mitoze atipice.

Diagnosticul de carcinom se bazează pe criteriile descrise de Weiss care includ: activitate mitotică exprimată, citoplasmă clară, necroză tumorală, pleomorfism nuclear, invazie capsulară sau vasculară.

Carcinoamele corticosuprarenalei metastazează frecvent în limfonodulii regionali și periaortici, iar pe cale hematogenă diseminează în plămân și mai rar în oase.

Tumorile medulosuprarenalei

Feocromocitomul

Este o tumoră rară, uni- sau bilaterală, cu evoluție benignă sau malignă. Poate apărea la orice vârstă, inclusiv în copilărie, dar mai rar după vârsta de 60 de ani. Manifestările clinice ale feocromocitoamelor sunt cauzate de eliberarea de catecolamine în exces de către celulele tumorale, pacienții prezentând crize de HTA paroxistică.

Marea majoritate a feocromocitoamelor sunt sporadice, de cauză necunoscută. Unele au o predispoziție familială, apărând izolat sau în cadrul sindromului de neoplazie endocrină multiplă (MEN) tipurile 2A și 2B. Tumorile care apar în contextul MEN sunt de obicei bilaterale. Nivelul urinar crescut al metaboliților catecolaminelor, mai ales al acidului vanilmandelic (VMA), metanefrinei și catecolaminelor neconjugate confirmă diagnosticul de feocromocitom.

Macroscopic sunt tumori cu dimensiuni variabile, de la 1 cm diametru până la tumori mari, de peste 2 kg, circumscrise, dar neîncapsulate, de culoare brun-roșietică, cu focare de hemoragie și degenerare chistică.

Microscopic, feocromocitoamele sunt tumori bine vascularizate, constituite din celule tumorale mari, neregulate, poligonale sau fuziforme, unele multinucleate, cu citoplasmă bazofilă (întunecată) sau eozinofilă, cu dispoziție trabeculară, solidă sau în cuiburi. Celulele tumorale au în nucleu și în citoplasmă granule de preadrenalină.

IHC, celulele tumorale prezintă reacție pozitivă pentru NSE, cromogranină și sinaptofizină.

Aspectele histologice și/sau moleculare sunt insuficiente pentru a discrimina feocromocitoamele cu evoluție benignă de cele cu evoluție malignă. Tumorile cu dimensiuni mari (aproximativ 7-9 cm diametru) și greutate mare (aproximativ 280 g) au un prognostic mai rezervat. Aproximativ 10% dintre feocromocitoame metastazează în limfonodulii regionali, oase, plămâni și ficat. De altfel, diagnosticul definitiv al naturii

maligne a unui feocromocitom este stabilit exclusiv de prezența metastazelor.

Tabel 10. Particularități clinice și patologice asociate cu evoluția malignă a feocromocitoamelor

Aspecte clinice	Vârsta tânără
	Secreția de norepinefrină
Aspecte macroscopice	Dimensiunea mare a tumorii (diametrul ~ 7 - 9 cm)
	Greutatea mare a tumorii (280 g)
Aspecte microscopice	Invazia țesutului adipos periglandular
	Rata mitotică sporită
	Prezența mitozelor atipice
	Prezența focarelor de necroză tumorală
	Pleomorfism nuclear marcat
	Densitate celulară crescută
	Invazia capsulei suprarenaliene
	Prezența invaziei vasculare
Investigații auxiliare	Mutații ale genelor <i>SDHB</i> , <i>VHL</i> , <i>RET</i>

Neuroblastomul

Neuroblastoamele sunt tumori maligne embrionare care în 1/3 din cazuri se dezvoltă în medulosuprarenală. Sunt cele mai frecvente neoplazii solide ale copilăriei, cu incidență maximă în primii 3 ani de viață.

Macroscopic, tumora variază ca mărime, de la noduli mici, la mase tumorale mari, rotunde, neregulate, lobulate. Suprafața de secțiune este moale, friabilă, maro-pestriț, cu arii de necroză, hemoragie, focare de calcificare și degenerări chistice.

Microscopic este constituit din plaje de celule mici, rotunde sau fuziforme, cu citoplasmă redusă (asemănătoare limfocitelor), nuclei hiperchromi și mitoze frecvente. Celulele tumorale sunt dispuse în jurul unei rețele fibrilare fine, cu formare de rozete (Homer Wright) caracteristice. Neuroblaștii maligni conțin granule neurosecretoare. Neuroblastomul infiltrază țesuturile vecine și metastazează în limfonodulii regionali, ficat, plămâni și oase.

Ganglioneuromul

Este o tumoră benignă cu origine în crestele neurale, mai frecventă la copiii mari și adulții tineri. Se dezvoltă din ganglionii simpatici, de obicei în porțiunea posterioară a mediastinului sau în medulosuprarenală (până la 30% din cazuri).

Ganglioneuromul este o tumoră încapsulată, constituită din celule ganglionare simpatică mature, bine diferențiate și din fibre nervoase. Procesele citoplasmice ale celulelor ganglionare conțin granule neurosecretoare de NSE.

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat (DZ) este o boală ce cuprinde un grup heterogen de tulburări care pot avea etiologie diferită, dar care au în comun **hiperglicemia**.

Se clasifică în: DZ insulino - dependent (de tip I) și DZ insulino - independent (de tip II)

DZ de tip I se caracterizează printr-o insuficiență absolută a secreției de insulină, care duce la hiperglicemie (glicemie à jeune >120 mg/dl). Debutează în copilărie sau la adultul tânăr și este asociat cu antigenele HLA DR3 și HLA DR4.

Clinic, se manifestă prin: glicemie crescută (lipsa insulinei duce la scăderea captării glucozei de către adipocite și mușchii scheletici), scădere în greutate, scăderea masei musculare, polifagie, poliurie, polidipsie și glicozurie.

DZ este cauzat de distrucția autoimună a celulelor beta pancreatice de către limfocitele T, cu apariția inflamației insulelor Langerhans pancreatice (insulită). Arhitectura insulelor este modificată prin fibroză, dispariția celulelor beta și depunere de amiloid. Anticorpilor anti-insulari sunt deseori prezenți și pot persista ani de zile de la debutul semnelor clinice.

DZ de tip II se caracterizează printr-o rezistență periferică crescută la acțiunea insulinei, cu scăderea consumului periferic de glucoză. Este cel mai frecvent tip de DZ (90% din cazuri), cu incidență în creștere și o puternică predispoziție genetică. Debutează la adulții de vârstă medie, obezi (obezitatea duce la scăderea numărului de receptori insuliniți).

Clinic, pacienții prezintă poliurie, polidipsie și hiperglicemie, dar boala este adesea silențioasă. *Microscopic*, se observă depozite de amiloid la nivelul insulelor pancreatice.

Complicațiile acute ale DZ sunt: coma diabetică cetoacidotică și coma osmolară fără cetoacidoză.

Complicațiile pe termen lung sunt legate de afectarea vaselor sanguine medii și mari (prin glicozilare nonenzimatică a membranei bazale

vasculare), cu dezvoltarea ateromatozei arterelor coronare (risc de infarct miocardic), a arterelor membrelor inferioare (risc de gangrenă), a arterelor cerebrale (risc de infarct cerebral) etc. Afectarea arteriolelor duce la apariția arteriosclerozei hialine, un exemplu fiind afectarea arteriolelor renale cu apariția glomerulosclerozei diabetice.

Ca urmare a hiperglicemiei, apar modificări osmolare care conduc la dezvoltarea neuropatiei și retinopatiei diabetice, cea din urmă responsabilă de cecitate.

X. MORFOPATOLOGIA APARATULUI LOCOMOTOR

MIOPATIILE INFLAMATORII

Dermatomiozita, polimiozita și miozita cu incluzii celulare sunt boli rare, entități distincte având trăsături clinice, imunopatologice și morfologice caracteristice.

Dermatomiozita afectează adulții și copiii și este mai frecventă la sexul feminin; polimiozita se întâlnește aproape întotdeauna după vârsta de 20 de ani, iar miozita cu incluzii celulare apare de obicei la persoane trecute de 50 de ani, fiind de 3 ori mai frecventă la bărbați.

Miopatiile inflamatorii sunt boli autoimune. Alterările musculare din dermatomiozită sunt consecința acțiunii directe a anticorpilor citotoxici asupra vaselor mici din mușchiul scheletic. Microangiopatia duce la ischemia fibrelor musculare, microinfarcte și inflamație secundară. Adevărate infarcte pot rezulta însă și din afectarea arterelor mai mari intramusculare. Polimiozita și miozita cu incluzii celulare par a fi în schimb legate de alterarea directă a celulelor musculare prin acțiunea limfocitelor T citotoxice, în absența microangiopatiei.

Modificările morfologice din biopsia de mușchi scheletic exprimă natura inflamatorie a miopatiei din dermatomiozită și polimiozită. Cele mai sugestive aspecte le realizează prezența infiltratului inflamator monocitar, necroza și fagocitarea unor fibre musculare, asocierea imaginilor de atrofie și regenerare a fibrelor musculare și fibroză.

O serie de trăsături permit diferențierea celor 3 forme de miopatie inflamatorie. Astfel în dermatomiozită, infiltratul inflamator se distribuie perivascular și intrafascicular. Endoteliul vaselor sanguine intramusculare este hiperplaziat; se observă trombi fibrinoizi intravasculari și obliterarea capilarelor. Modificările alterative privesc fibre grupate la periferia fasciculelor musculare; atrofia perifasciculară, cu multiple straturi de fibre atrofice la periferia fasciculelor, permite diagnosticul de dermatomiozită chiar în absența reacțiilor inflamatorii.

În polimiozită, infiltratul inflamator este mai ales intrafascicular (inflamație endomisială) și invadează fibre musculare aparent sănătoase. Microangiopatia lipsește, iar modificările degenerative interesează fibre musculare izolate și nu în mod obligatoriu pe cele din zonele de inflamație.

În miozita cu incluzii celulare, inflamația endomisială este similară cu cea din polimiozită. Modificarea patognomonică o constituie prezența incluziunilor filamentoase în citoplasma și nucleii fibrelor musculare.

Prezența eozinofilelor în infiltratul inflamator poate fi observată în cazurile extrem de rare de polimiozită eozinofilică, dar se asociază frecvent cu infecții parazitare, exemplul tipic constituindu-l trichinoza.

DISTROFIILE MUSCULARE

Reprezintă un grup de boli musculare primare degenerative, de cele mai multe ori ereditare sau cel puțin familiale și în general progresive. Ele debutează de obicei în copilărie sau în prima adolescență și interesează mai frecvent mușchii scheletici proximali.

Microscopic sunt caracterizate inițial prin atrofia unor fibre musculare în timp ce altele apar hipertrofiate, cu hiperplazia și migrarea centrală a nucleilor. Infiltrația grasă interstițială (lipomatoza) este frecventă și dă, în unele forme de miopatie, aspecte de pseudohipertrofie musculară. Ulterior, atrofiei fibrelor musculare și lipomatozei i se asociază fibroza interstițială difuză care disecă și izolează fibrele musculare. Pe alocuri pot fi observate grupuri de fibre musculare regenerate, cu sarcoplasma bazofilă și nucleii hiperchromi și ușor măriți în volum. Reacțiile inflamatorii lipsesc.

Ca forme mai frecvente se observă distrofia musculară progresivă, întâlnită la copii (distrofia musculară Duchenne) și distrofia miotonică (cea mai obișnuită formă de distrofie musculară a adultului).

INFLAMAȚIILE OASELOR

Inflamațiile oaselor sunt, în majoritatea cazurilor, de etiologie microbiană, infecția făcându-se pe cale hematogenă, prin propagare de la un focar de vecinătate sau consecutiv traumatismelor penetrante (fracturi deschise) și intervențiilor ortopedice.

OSTEOMIELITA

Afecțiune piogenă și necrotizantă produsă cel mai adesea de stafilococul auriu sau alb (mai rar de streptococ, gonococ, piocianic ș.a.), osteomielita se întâlnește mai ales între 5 și 18 ani, afectând femurul, tibia, humerusul, radiusul și alte oase. Leziunile debutează în metafiză (zonă bogat vascularizată), atacul inițial fiind acut, violent, cu inflamație exsudativă locală.

Sub acțiunea toxinelor bacteriene și în condițiile de ischemie datorate obstrucției trombotice a vaselor din zona reacțiilor inflamatorii, se produce necroza supurativă a măduvei și a unei porțiuni din os cu formarea unui abces. De la acest nivel, puroiul difuzează prin canalele vasculare spre suprafața osului decolând periostul (abcesul subperiostal), cu riscul extensiei

la distanță, de-a lungul suprafeței osoase. Într-o manieră similară se produce difuziunea puroiului și spre canalul medular. Osul dezgolit de periost este zgrumțuros, albăstrui sau roșietic și sângerează ușor prin mici orificii; la rândul său, măduva apare roșie-cianotică, amestecată cu puroi. Puroiul acumulat sub periost poate să perforizeze această structură și să se evacueze pe suprafața pielii prin multiple traiecte fistuloase.

Cartilajul epifizar opune rezistență față de propagarea infecției, așa încât articulațiile nu sunt de obicei invadate. Uneori procesul inflamator interesează arii osoase mici și se poate resorbi în întregime sau se constituie un abces de dimensiuni mai reduse, delimitat de un perete de țesut osos reactiv - abcesul Brodie.

În cazul inflamațiilor mai extinse, fragmente mari de os necrozat se separă de osul viabil sub formă de sechestr. Sechestrul este scăldat în exsudatul purulent care poate fi drenat prin fistule. Atât pereții cavității care conține sechestrul, cât și traiectele fistuloase sunt mărginite de țesut de granulație care fibrozându-se treptat și osificându-se poate restabili continuitatea osului. În acest stadiu, focarul osteomielitic apare înconjurat de o pătură osoasă cu suprafața neregulată, poroasă străbătută de numeroase orificii (fistule) prin care se poate observa osul mortificat sub formă de sechestr parțial lizat. Procesul inflamator supurativ persistă până la topirea și resorbția completă a sechestrului (osteomielita cronică).

Tratamentul antibiotic, combinat cu îndepărtarea chirurgicală a sechestrului sau eliminarea sa odată cu puroiul și umplerea defectului osos cu țesut de granulație conjunctivo-vascular osteogenic permite vindecarea.

Complicațiile osteomielitei acute sunt reprezentate de: septicemie, artrită supurativă, fracturi patologice, carcinomul scuamos (la nivelul fistulelor care însoțesc osteomielitele cu evoluție îndelungată), amiloidoza secundară, osteomielita cronică.

TUBERCULOZA OSOASĂ

Tuberculoza osoasă complică 1-3% din cazurile de tuberculoză pulmonară și se întâlnește mai frecvent la copii, de obicei secundară unui focar tuberculos diseminat hematogen; rareori infecția se poate propaga prin continuitate de la o leziune cazeoasă din vecinătate.

Procesul inflamator debutează în metafiza oaselor, mai frecvent în oasele lungi și evoluează spre distrugerea epifizei și invadarea articulației. Leziunile tuberculoase au o mare tendință la afectarea corpilor vertebrali (morbul Pott). Prin distrugerea țesutului osos se produce turtirea vertebrelor cu deformări permanente ale coloanei vertebrale (gibozitatea sau cifoza pottică) și apariția de deficite neurologice. Exsudatul inflamator cazeo-purulent se poate acumula în țesuturile moi din vecinătatea focarului lezional

osos, antrenând în jurul său doar reacții inflamatorii foarte limitate (abcesul rece); uneori el migrează la distanță sub influența gravitației, de-a lungul tecilor aponevrotice.

Osteomielite tuberculoasă duce la distrugerea progresivă a osului prin extinderea masei granulomatoase cazeoase (țesut de granulație cu foliculi tuberculoși și necroză cazeoasă). În urma ramolirii materialului cazeos rezultă un abces tuberculos în pereții căruia se găsesc conglomerate de tuberculi miliari.

TUMORILE OASELOR

Deși rare, tumorile oaselor sunt importante deoarece se întâlnesc mai ales la copii și la tineri și au un mare potențial letal. Tumorile primitive se pot dezvolta din orice component celular al osului și sunt mult mai rare decât metastazele osoase.

Principalele *tumori benigne* ale oaselor se împart în tumori osteoformatoare (osteom, osteom osteoid, osteoblastom), cartilajinoase (osteochondrom, encondrom) și diverse (tumora cu celule gigante).

Similar, *tumorile maligne* prezintă variante osteoformatoare (osteosarcomul primitiv și secundar), cartilajinoase (condrosarcomul) și diverse (sarcomul Ewing și tumorile neuroectodermale primitive – PNET) - pentru detaliile de structură a tumorilor enumerate mai sus vezi vol. I.

Cele mai obișnuite tumori maligne ale oaselor sunt *tumorile secundare sau metastazele*. Ele se produc mai ales prin diseminarea hematogenă a cancerelor prostatei, ale sânului, rinichiului și plămânilor și afectează, în principal, scheletul axial, femurul proximal și humerusul.

ARTRITELE

ARTRITELE MICROBIENE

Deși numeroși microbi pot produce infecții articulare, cele mai importante forme de artrită sunt produse de stafilococ (la adulții și copii mari), gonococ (la adolescenții mari și adulții tineri), H. influenzae (la copii sub 2 ani), streptococ, pneumococ și bacilul tuberculos. Se produc prin însămânțarea hematogenă în septicemii, prin infecții directe în cazul plăgilor penetrante, înțepături sau prin propagarea unei infecții osoase (osteomielite) sau de părți moi din vecinătate.

În infecțiile piogene, articulația afectată devine brusc dureroasă, tumefiată, roșie, sub tensiune și cu mișcări limitate. Membrana sinovială este hiperemiată, edemațiată, acoperită cu exsudat fibrino-purulent; cavitatea articulară conține exsudat inflamator bogat în leucocite și fibrină. Cartilajul

articular subminat la periferie se detașează de os pe porțiuni extinse. Sechelele sunt proporționale cu alterarea cartilajului și a membranei sinoviale.

Artrita tuberculoasă se produce prin grefarea hematogenă a infecției pulmonare sau secundar unor focare de osteomielită tuberculoasă din vecinătate. Interesează o singură articulație, pe primul loc ca frecvență aflându-se articulația genunchiului și mai rar afectând șoldul sau umărul. Cavitatea articulară conține exsudat fibrinos abundent cu mase cazeoase; ocazional în spațiul articular se găsesc formațiuni galbene-albicioase – corpi cartilajinoși. Uneori cavitatea articulară este destinsă printr-o mare cantitate de lichid clar - hidrops articular tuberculos. Sinoviala hiperemiată și edemațiată conține foliculi tuberculoși și zone de cazeificare. Vindecarea se face cu fibroză și anchiloză articulară.

ARTRITA REUMATOIDĂ (POLIARTRITA REUMATOIDĂ)

Artrita reumatoidă este o boală sistemică autoimună de etiologie necunoscută, caracterizată prin leziuni inflamatorii cronice progresive ale articulațiilor însoțite de atrofia oaselor și a mușchilor. Boala se instalează cu predilecție în primele decade ale vârstei adulte și interesează de 3-5 ori mai mult femeile. În majoritatea cazurilor, leziunile sunt poliarticulare, bilaterale, simetrice, cu articulații dureroase, tumefiate, rigide și evoluează ani de zile cu cicluri de remisiune și exacerbare.

Microscopic, la nivelul țesuturilor articulare se identifică sinovită papilară cronică, cu proliferarea celulelor sinoviale, infiltrat limfocitar nodular alcătuind veritabili foliculi limfoizi cu centri germinativi, vascularizație crescută și agregate de fibrină sinoviale și intra-articulare. Activitatea osteoclastică în osul subjacent este crescută, provocând eroziuni osoase. Leziunile progresează cu formarea de țesut de granulație în grosimea sinovialei și pe suprafața cartilajelor articulare (panus). Cartilajele articulare sunt treptat invadate și înlocuite prin țesut de granulație cu dezvoltarea de aderențe fibroase între cele două suprafețe articulare (anchiloză fibroasă); prin osificarea țesutului de granulație se instalează anchiloză osoasă.

Circa 25% dintre pacienți dezvoltă noduli reumatoizi în țesutul subcutanat al antebrățelor, coatelor, maleolelor și mai rar, la nivelul cordului, plămânilor, tractului gastrointestinal, sinovialei. *Microscopic*, nodulii reumatoizi sunt constituiți dintr-o zonă centrală de necroză fibrinoidă înconjurată de histiocite dispuse în palisadă, celule gigante, limfocite, plasmocite.

OSTEOARTRITA (ARTRITA DEGENERATIVĂ)

Este cea mai frecventă formă de artrită, reprezentând o cauză majoră a dizabilităților persoanelor de peste 65 de ani. Se caracterizează prin leziuni degenerative ale cartilajelor articulare asociate cu modificări reactive hipertrofice ale capetelor osoase rezultând deformarea suprafețelor articulare, cu reacție inflamatorie minimă a sinovialei. Modificări degenerative articulare apar insidios, cu vârsta, fără o cauză aparentă sau asociate unor traumatisme și se manifestă prin alterări ale compoziției și structurii matriciale. Aceste procese sunt urmate de fisuri ale matricei, însoțite de degradarea superficială a cartilajului, cu evoluție spre *condromalacie*. La periferia suprafețelor articulare, țesutul pericondral proliferază sub formă de osteofite, proeminențe osoase neregulate care se pot desprinde și fragmenta; dacă asemenea fragmente sunt împinse între suprafețele articulare ale oaselor se poate produce blocarea bruscă și dureroasă a articulației, cu apariția uneori și a unui exsudat fluid în cavitatea articulară. Membrana sinovială își pierde elasticitatea și cu timpul capătă un aspect vilos.

GANGLIONUL

Ganglionul, leziune relativ frecventă, reprezintă un chist cu diametrul sub 1,5 cm, dezvoltat în țesuturile moi din vecinătatea articulațiilor mâinii și piciorului.

Microscopic, formațiunea chistică este delimitată de țesut conjunctiv fibros fără tapet celular evident și are un conținut mucinos.

Ganglionul se formează prin hernierea sinovialei sau prin degenerarea mucinoasă a țesutului conjunctiv dens, probabil ca urmare a unor traumatisme repetate.

BIBLIOGRAFIE

1. Dema A., și colab.- **Morfopatologie Generală**, Editura Editura „Victor Babeș”, Timișoara, 2019
2. Dema A., Tăban S. și colab.- **Morfopatologie Specială**, Editura Eurobit, Timisoara, 2013.
3. Kumar V., Abbas A.K., Aster J. - **Robbins Basic Pathology**, 10th ed, Saunders Elsevier, 2017.
4. Kumar V., Abbas A.K., Aster J. - **Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease**, 10th ed, Saunders Elsevier, 2020
5. Rubin R., Strayer D.S., Rubin E. - **Rubin's pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine**, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2019
6. Reid R., Roberts F., MacDuff E. - **Pathology Illustrated**, 7th ed, Churchill Livingstone Elsevier, 2018.
7. Cross S. – **Underwood's Pathology: A Clinical Approach**, 7th ed, Churchill Livingstone Elsevier, 2018.
8. Herrington C.S. **Muir's Textbook of pathology**, 16th ed. CRC Press, 2020.
9. Mills S.E., Carter D., Greenson J.K. - **Sternberg's. Diagnostic Surgical Pathology, vol. I-II**, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2015
10. Stacey E. Mills. **Histology for pathologists**, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2019
11. American Joint Committee on Cancer - **AJCC Cancer Staging Manual**. 8th ed.: Springer, 2017.
12. Colectia de carti – **WHO Classification of Tumors**, editura IARC, ultimele editii in functie de patologie.
13. Feather A., Randall D., Waterhouse M. - **Kumar and Clark's Medicina clinica**, editia 10, editura Hipocrate, 2021.
14. Florin F. Hălălău. **Anatomie Patologică**, Editura Medicală, București, 2003.