

MODIFICĂRILE SISTEMULUI BILIAR ÎN CIROZA HEPATICĂ

THE BILIARY SYSTEM CHANGES IN THE HEPATIC CIRRHOSIS

Rezumat

Scopul lucrării l-a constituit studierea leziunilor morfopatologice ale segmentelor intra- și extrahepatice ale arborelui biliar în 11 cazuri necroptice de ciroză hepatică. La nivel intrahepatic s-a constatat o reacție ductulară intensă – proliferarea epiteliului ducturilor biliari, localizată în special în zonele periferice ale lobulilor hepatici, la nivelul plăcii limitante. În canalele intralobulare s-au observat semne de colestază (trombi biliari), precum și acumulări de pigmenți biliari în citoplama hepatocitelor. Ducturile biliare interlobulare sunt deformate, comprimate de fasciculele inelare fibroconjunctive, au aspect tortuos, neregulat. În peretele vezicii biliare și a coledocului s-a constatat atrofia peretelui, în special a mucoasei, atrofia, scleroza și hialinoza stratului fibromuscular, îngroșarea membranei seroase. Leziunile morfologice ale sistemului biliar intra- și extrahepatic în ciroză favorizează dereglările fluxului biliar, apariția colestazei, modificărilor în compoziția și proprietățile fizico-chimice ale bilei, conduc la scăderea tonusului, motilității și capacității de evacuare a vezicii biliare, creează un fundal favorabil pentru dezvoltarea colelitiazii.

Vladimir VATAMAN¹, Евгений БАЛИЦКИЙ²,
Sergiu PISARENCO³, Ala CERBADJI⁴,
Alexandru MASLIHOV⁴, Tudor POSTOLACHI⁴
USMF „N. Testemițanu”, *catedra Morfopatologie,*
catedra Chirurgie nr. 2; Клиническая больница
Управления Делами Президента Российской
Федерации; SCM nr. 1; SCM „Sfânta Treime”

- 1 - Dr. în medicină, conf. universitar;
2 - Dr. în medicină;
3 - Doctorand;
4 - Medic.

Summary

The goal of this research was to study the morpho-pathological injuries in intra- and extrahepatic segments of the biliary tree in 11 forensically examined cases of liver cirrhosis. At the level of intrahepatic structures, there was noticed an intense ductular reaction – proliferation of the biliary ductular epithelium, particularly in the peripheral areas of hepatic lobules, and at the level of limiting plate. There were seen signs of cholestasis in the intralobular canaliculi (biliary thrombi), as well as deposits of biliary pigments in hepatocytes' cytoplasm. The interlobular

biliary ducts were deformed, compressed by annular fibrous connective fascicles, having a tortuous and unregulated appearance. Both the wall of the gallbladder and the choledochus displayed atrophy, particularly of the mucous stratum, as well as atrophy, sclerosis and hyalinosis of the fibro-muscular stratum, and thickening of the serous membrane. The morphological injuries of the intra- and extrahepatic biliary system in cirrhosis favor the abnormalities of biliary flow, progress of cholestasis, and changes in the composition and physical-chemical features of bile, leading to a decreased tonus, motility and evacuation capacity of gallbladder, altogether constituting a favorable foundation for the development of cholelithiasis.

Introducere

Numeroase studii clinice și necroptice au demonstrat că la bolnavii cu ciroză hepatică frecvența litiazei biliare este semnificativ mai mare comparativ cu pacienții noncirotici (1; 2; 18). S-a constatat o anumită corelație dintre prevalența litiazei biliare și gradul de disfuncție hepatică (7). Se consideră că principalii factori litogenici în ciroză sunt alcoolismul, hemoliza cauzată de hipersplenism, dereglarea secreției de colesterol și a conținutului de acizi biliari în bilă ș. a., dar mecanismele patogenetice exacte nu sunt pe deplin elucidate (14; 15).

Scopul

Studierea leziunilor morfopatologice ale diferitelor segmente ale arborelui biliar în ciroza hepatică.

Material și metode

Studiul a inclus 11 cazuri necroptice de ciroză hepatică. S-a efectuat studiul macro- și microscopic al ficatului, inclusiv a ramificațiilor intrahepatice ale arborelui biliar, a vezicii biliare și a coledocului până la nivelul papilei duodenale. Fragmentele tisulare au fost fixate în soluție de formol de 10%, secțiunile histologice – colorate cu hematoxilina-eozină și cu picrofucsina metoda van Gieson. În calitate de control s-au studiat 3 cazuri necroptice fără patologii hepato-biliare-pancreatice.

În toate cazurile, conform datelor clinice, ciroza a avut etiologie virală (în 5 cazuri – HVC și în 6 – HPB), stadiul 2-3 după clasificarea Child. Vârsta pacienților: de la 32 până la 64 ani, 7 pacienți de sex masculin și 4 – de sex feminin. După aspectul macroscopic în 7 cazuri a fost ciroză hepatică micronodulară, iar în 4 – ciroză mixtă. În toate cazurile studiate în colecist s-au depistat calculi de diferite dimensiuni, până la 1 cm în diametru, de culoare măslinie.

După criteriile microscopice ciroza a fost apreciată ca activă și de activitate medie. S-au luat în considerație intensitatea și extinderea modificărilor distrofice ale hepatocitelor, gradul de infiltrație limfo-macrofagală a tractelor portale și a septurilor fibroconjunctive neoformate și extinderea fibrozei.

Rezultate și discuții

La examenul microscopic în ficat în toate cazurile s-au depistat leziuni histopatologice stereotipe, caracteristice cirozei. Substratul morfologic a constituit asocierea proceselor degenerative, sclerotice, regenerative și de restructurare histologică a arhitectonicii parenchimului hepatic.

Au fost studiate diferite segmente ale sistemului biliar intra- și extrahepatic. În rețeaua biliară intrahepatică s-au depistat modificări patologice semnificative în zonele periferice

ale lobulilor hepatici la nivelul plăcii limitante. S-a observat o reacție ductulară intensă – proliferarea epiteliului ducturilor biliare – al segmentului rețelei biliare, care leagă canaliculele intralobulare cu ducturile interlobulare (12). În condiții normale, în spațiile portale se găsesc 1-2 ductuli biliari. În materialul studiat s-a constatat proliferarea excesivă a unor multipli ductuli; unii din ei formează lumen – ductuli biliari tipici, iar alții fiind lipsiți de lumen – așa-numiții ductuli biliari atipici, care mai pot fi denumiți „pseudoductuli” (Fig. 1). Noțiunea de „reacție celulară ductulară” a fost introdusă pentru prima oară de renumitul patolog Hans Popper în anul 1957. El considera această reacție ca un răspuns la acțiunea diferiților factori nocivi asupra ficatului, care uneori precedă dezvoltarea cirozei (10).

În majoritatea cazurilor atât în ductuli, cât și în canaliculele intralobulare se observă semne de coleastăz – trombi biliari, precum și acumulări de pigmenți biliari în citoplama hepatocitelor, mai pronunțată la nivelul zonei 3 a lobulilor hepatici (Fig. 2). Pigmenții biliari se caracterizează prin granulații mai fine decât alți pigmenți, care se întâlnesc în hepatocite în diferite patologii, de ex., lipofuscina, hemosiderina ș. a. Reacția ductulară proliferativă este intensă, ductulii neofornați au aspect tortuos, lumenul neuniform. Proliferarea epiteliului începe în spațiile portale, ulterior se extinde și intralobular, la periferia lobulilor, în regiunea plăcii limitante (Fig. 3). Se consideră că în procesul proliferativ participă colangiocitele preexistente ale ducturilor biliare. Conform unui șir de investigații recente, reacția ductulară constituie un proces compensator, celulele epiteliului ductular având rol de celule hepatice stem cu potențial dublu colango- și hepato-celular (3; 13; 17). Datorită acestui proces de proliferare ductulară volumul procentual al epiteliului biliar în ficat crește de multe ori (5). Ducturile biliare interlobulare sunt înconjurată de fascicule compacte de fibre colagene, care le comprimă și le deformează (Fig. 4). Ele capătă un aspect neregulat, tortuos, cu deformări, invaginări ale peretelui, stenoze focale, unghiuri obtuze, ceea ce se reflectă negativ la circulația bilei și gradul de umplere biliară periferică. În afară de aceasta modificările sclerotice se reflectă și asupra plexului vascular peribiliar, cauzând leziuni distrofice și tulburări funcționale ale epiteliului biliar. Este cunoscut faptul că secreția bilei depinde de funcționarea unui șir de sisteme de transport membranar în hepatocite și colangiocite și de integritatea structural-funcțională a aparatului de secreție biliară (16). Colangiocitele au un rol reglator și modulator important în procesul de formare a bilei (11).

S-a constatat și un anumit grad de eterogenitate morfologică și funcțională (secretorie) a epiteliului diferitelor segmente ale arborelui biliar intra- și extrahepatic (4). Este evident că leziunile morfologice ale epiteliului biliar sunt substanțial implicate în alterarea parametrilor fizico-chimici ai bilei. Aceste modificări în rețeaua biliară intrahepatică la diferite niveluri conduc la dereglarea compoziției bilei, creșterea viscozității ei („biliary sludge”) și la încetinirea fluxului biliar. S-a constatat că leziunile sistemului biliar intrahepatic sunt mai severe în ciroza mixtă comparativ cu ciroza micronodulară.

În peretele vezicii biliare și a coledocului s-a constatat atrofia peretelui, în special a mucoasei, atrofia, scleroza și hialinoza stratului fibromuscular, îngroșarea membranei seroase (Fig. 5). Cutele mucoasei se reduc, vilozitățile se atrofiază, devin subțiri, înălțimea joasă, pe-alocuri dispar complet. Este deosebit de pronunțată îngroșarea seroasei (Fig. 6). Dacă în condiții normale raportul stratul fibromuscular/seroasa este în medie de 1:1, apoi la acești pacienți el se modifică până la 1:3 sau 1:4. În membrana seroasă se dezvoltă hialinoza fasciculelor de fibre colagene, ele capătă aspect grosolan, dens. Concomitent se depistează leziuni distrofice și atrofia carcasi elastice a peretelui vezical. Aceste modificări creează premise evidente pentru scăderea elasticității și motilității vezicii biliare.

În grosimea peretelui vezical se observă infiltrate limfoide, uneori cu formarea agregatelor focale. Pereții arterelor de calibru mic și mediu sunt îngroșați, sclerozați, lumenul stenoizat (Fig. 7). În 4 cazuri s-a observat hiperplazia focală sau difuză a mucoasei vezicii biliare, uneori cu formarea unor structuri polipoase pe fundalul atrofie al mucoasei. S-a constatat că modificările atrofice ale mucoasei vezicii biliare sunt mai caracteristice pentru ciroza virală C, iar procesele hiperplastice – pentru ciroza B. Leziuni sclerotice analogice s-au depistat și în porțiunea terminală a coledocului la nivelul papilei duodenale (Fig. 8). Concomitent în procesul de scleroză este implicat și aparatul valvular sfincterian. Aceste modificări pot provoca tulburări funcționale ale sfincterului Oddi, reducând capacitatea lui contractilă, precum și funcționarea normală a valvulelor, favorizând apariția refluxului conținutului duodenal în coledoc.

Nu s-au observat careva particularități în dependență de forma morfologică a cirozei, dar intensitatea leziunilor căilor biliare extrahepatice corelează cu gradul de activitate a procesului cirotic.

Aceste modificări ale căilor biliare pot fi cauzate de pro-

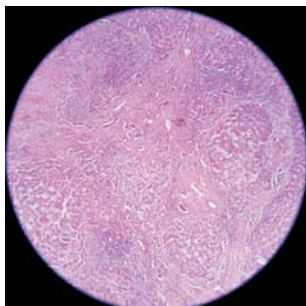


Figura 1. Proliferarea ducturilor biliare tipici (cu lumen) și atipici (fără lumen) în tractele portale în ciroză micronodulară. Colorație hematoxilina-eozină. Ocular 8, obiectiv 10.

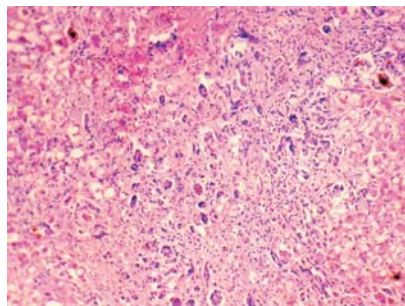


Figura 2. Coleastăz în canaliculele biliare, proliferarea ducturilor biliare în tractele portale, steatoza microveziculară a unor hepatocite în ciroză micronodulară C. Colorație hematoxilina-eozină. Ocular 8, obiectiv 40.

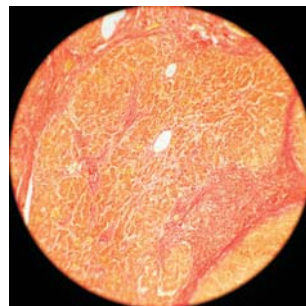


Figura 3. Proliferarea țesutului conjunctiv cu reacție ductulară la periferia lobulului hepatic în regiunea plăcii limitante. Colorație picrofucsina van Gieson. Ocular 8, obiectiv 10.

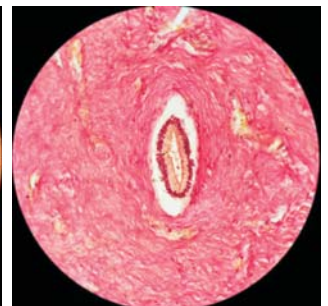


Figura 4. Proliferare difuză de fibre colagene în jurul ductului biliar interlobular. Colorație picrofucsina van Gieson. Ocular 8, obiectiv 10.

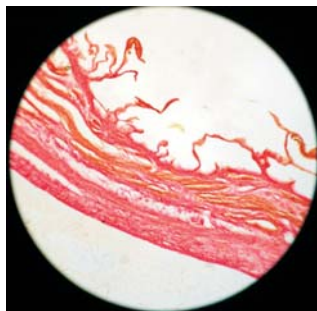


Figura 5. Atrofia peretelui vezicii biliare, scleroză difuză (atrofia mucoasei, reducerea în dimensiuni a vilozităților mucoasei, atrofia stratului fibromuscular, îngroșarea membranei seroase). Colorație picrofucsină van Gieson. Ocular 8, obiectiv 10.

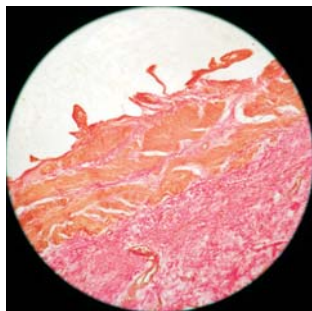


Figura 6. Scleroza și îngroșarea considerabilă a membranei mucoase a vezicii biliare. Colorație picrofucsină van Gieson. Ocular 8, obiectiv 10.

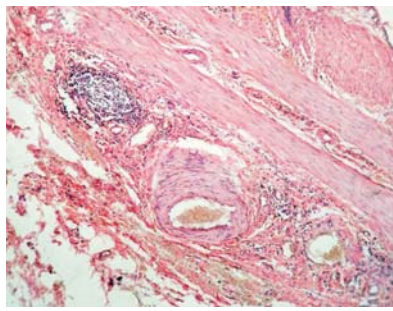


Figura 7. Scleroza pereților arterelor de calibru mic și mediu și un focar de infiltrație limfoidă în grosimea peretelui vezicii biliare. Colorație hematoxilină-eozină. Ocular 8, obiectiv 40.

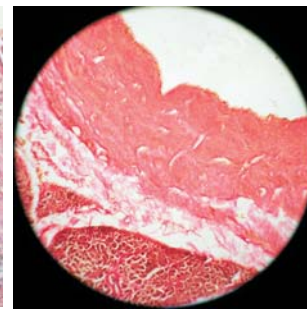


Figura 8. Atrofia mucoasei, îngroșarea și scleroza difuză a peretelui coledocului la nivelul papilei duodenale (în partea de jos țesut pancreatic). Colorație picrofucsină van Gieson. Ocular 8, obiectiv 10.

cesele inflamatorii, inclusiv vasculitele, care se dezvoltă în cadrul infecției cu virusul hepatitei. Un rol decisiv îl are retenția, persistența și replicarea virusului hepatitei în celulele epiteliale ale ducturilor biliare. A fost demonstrat tropismul virusului hepatitei C și B față de epiteliul colangiocelular (6, 8, 9). Leziunile degenerative ale epiteliului biliar sub acțiunea directă a virusului hepatitei periclitează procesul de secreție și formare a bilei.

Concluzii

Leziunile morfologice ale sistemului biliar intra- și extrahepatic în ciroză favorizează dereglările fluxului biliar. Restructurarea histologică a rețelei biliare intrahepatice, leziunile colangiocitelor diferitelor segmente ale arborei biliare constituie un factor important în apariția colestazei și a modificărilor în compoziția și proprietățile fizico-chimice ale bilei. Modificările atrofice și sclerotice ale vezicii biliare conduc la scăderea tonusului, motilității și capacității ei de evacuare. Aceste leziuni morfologice ale căilor biliare intra- și extrahepatice crează un fundal favorabil pentru dezvoltarea colelitiazii.

Bibliografie

- ACALOVSCI, M., DUMITRAȘCU, D., BAN, A., PETRESCU, A., A necroptic study of the prevalence of cholelithiasis in liver cirrhosis // *Med. Interne*, 1986, V. 24 (1), P. 23-27.
- CONTE, D., BARISANI, D., MANDELLI, C. et al., Cholelithiasis in cirrhosis: analysis of 500 cases // *Am. J. Gastroenterol.*, 1993, V. 88 (1), P. 155-156.
- FALKOWSKI, O., AN, H. J., IANUS, I. A., CHIRIBOGA, L., Regeneration of hepatocyte „buds” in cirrhosis from intrabiliary stem cells // *J. Hepatol.*, 2003, V. 39 (3), P. 357-364.
- GLASER, S., FRANCIS, H., DEMORROW, S. et al. Heterogeneity of the intrahepatic biliary epithelium // *World J. Gastroenterol.*, 2006, V. 12 (22), P. 3523-3536.
- JOHNSTONE, J. M., LEE, E. G., A quantitative assessment of the structural changes the rat's liver following obstruction of the common bile duct // *Br. J. Exp. Pathol.*, 1975, V. 57 (1), P. 85-94.
- LEE J-Y., CULVENOR J. G., ANGUS, P. et al., Duck Hepatitis B Virus Replication in Primary Bile Duct Epithelial Cells // *J. of Virology*, 2001, V. 75, No. 16, P. 7651-7661.
- LI, C. P., HWANG, S. J., LEE, F. Y. et al., Evaluation of gallbladder motility in patients with liver cirrhosis: relationship to gallstone formation // *Dig. Dis. Sci.*, 2000, V. 45 (6), P. 1109-1014.
- LORIOT, M-A., BRONOWICKI, J-P., LAGORCE, D. et al., Permissiveness of Human Biliary Epithelial Cells to Infection by Hepatitis C Virus // *Hepatology*, 1999, V. 29, P. 1587-1595.
- NICOLL, A. J., ANGUS, P. W., CHOU, S. T. et al., Demonstration of Duck Hepatitis B Virus in Bile Duct Epithelial Cells: Implications for Pathogenesis and Persistent Infection // *Hepatology*, 1997, V. 25, P. 463-469.
- POPPER, H., KENT, G., STEIN, R., Ductular cell reaction in the liver in hepatic injury // *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1957, V. 24, P. 551-556.
- PRALL, R., LARUSSO, N., Biliary tract physiology // *Current Opinion in Gastroenterology*, 2000, V. 16, No. 5, P. 432-436.
- ROSKAMS, T. A., THEISE, N. D., BALABAUD, C. h. et al., Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: Canals, Ductules, and Ductular Reactions in Human Livers // *Hepatology* 2004, V. 39, P. 1739-1745.
- SELL S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells // *Hepatology*, 2001, V. 33, P. 738-50.
- SIERRA, Y., WAXMAN, I., Choledocholithiasis in the setting of portal hypertension. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 2001, No. 4, P. 133-157.
- TAZUMA, S., Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic) // *Best Parctice & Research Clinical Gastroenterology*, 2006, V. 20, No. 6, P. 1075-1083.
- TRAUNER, M., MEIER, P. J., BOYER, J. L., Molecular Pathogenesis of Cholestasis // *The New England Journal of Medicine*, 1998, V. 339, No. 17, P. 1217-1227.
- WEISS, T. S., LICHTENAUER, M., KIRCHNER, S. et al., Hepatic progenitor cells from adult human livers for cell transplantation // *Gut*, 2008, V. 57, P. 1129-1138.
- ZHANG, Y., LIU, D., MA, Q. et al., Factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, V. 21 (9), P. 1455-1458.