

## GRAVITATEA LEZIUNILOR HEPATOCITARE ȘI IMPORTANȚA LOR PROGNOSTICĂ LA PACIENȚII CIROTICI OPERAȚI PENTRU HIPERTENSIUNE PORTALĂ ȘI HIPERSPLENISM SEVER

### GRAVITY OF HEPATIC CELLS LESIONS AND THEIR PREDICTED IMPORTANCE IN THE OPERATED FOR PORTAL HYPERTENSION AND SEVERE HYPERSPLENISM CIRRHOTIC PATIENTS

Cazacov Vladimir\*, Hotineanu Vladimir\*, Raica Marius\*\*, Ceornii Anatolii\*\*\*, Rusu Serghei\*\*\*

\*Catedra de chirurgie nr. 2, USMF "Nicolae Testemițanu"

\*\* Catedra de Histologie, USMF „Victor Babeș”

\*\*\* Catedra Morfopatologie, USMF „N. Testemițanu”

#### Rezumat

Articolul își propune să treacă în revistă actualități în abordarea diagnostică a sindromului hipersplenism cirogen, problemă de sănătate de mare actualitate prin creșterea alarmantă a prevalenței acestuia. Având în vedere complexitatea cazurilor, precum și impactul funcțional al leziunilor hepatice, considerăm benefică dezbaterea acestei probleme. Lucrarea se bazează pe analiza buletinului histopatologic al biopstatelor hepatosplenice prelevate de la 94 pacienți cirofici, operați pentru hipersplenism portal sever. Rezultatele tratamentului chirurgical confirmă faptul că studiul efectuat influențează spre bine diferențierea atitudinii terapeutice, adresată acestei entități patologice.

#### Summary

In this article are presented news related to diagnostic approaches of the portal hypersplenism that nowadays, represents an actual problem of health. Due to the complexity cases, and functional impact of the lesion, we consider this paper to be a real benefit. This fact is due to the distressful increasing of its prevalence. The study is based on reviews of hystopathological form of hepatosplenic biopsy taken from 94 cirrhotic patients subjected to surgery with severe portal hypersplenism.

The results of the surgical treatment confirm that performed study has a good influence on differentiation of therapeutic attitude addressed to this pathologic entity.

#### Actualitatea temei

Evoluția clinică a pacienților cu ciroză este adesea complicată de un număr de modificări importante, care sunt independente de etiologia bolii hepatice subiacente (1,2,8,10,12). Acestea includ hipertensiunea portală și consecințele sale, printre care incidența splenomegaliei și hipersplenismului portal care este cca. 80-90% din cazuri (4,9,11). Hipersplenismul portal grav ridică o serie de probleme practice, deoarece adesea se traduce prin devieri funcționale polisistemice, tulburări de circulație hepatice, sindrom anemic, leucopenie și trombocitopenie marcată care influențează prognosticul bolii (3,4,5,6,7,13,14,15). Luând în considerație cele expuse, analiza

modului în care parametrii histologici influențează diferențierea atitudinii terapeutice, este imperioasă.

#### Scopul studiului

Ne-am propus să studiem modificările clinico-imunohistopatologice la pacienții cu hipersplenism portal, înainte și după intervenție chirurgicală.

#### Material și metode

Am studiat buletinul histopatologic completat cu cel imunohistochimic al biopstatelor hepatice și splenice, provenite de la 94 pacienți operați în perioada 2000 - 2009 în Clinica 1

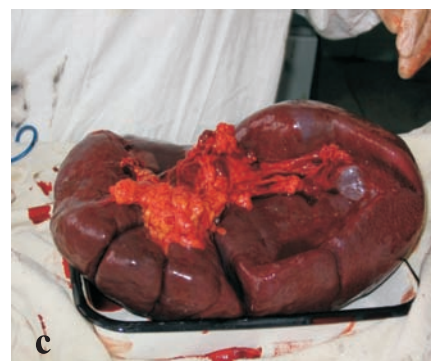
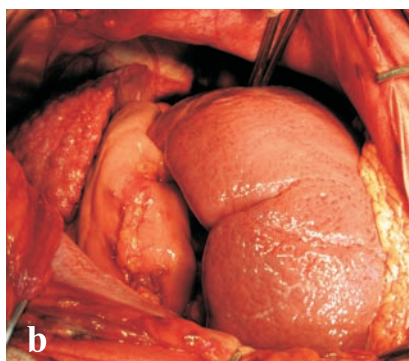


Figura 1. Devascularizarea azygo-portală HASSAB-KALIBA, splenectomia și omentopexia

Chirurgie. S-a practicat devascularizarea azygo-portală HAS-SAB-KALIBA, splenectomia și omentopexia (Fig. 1(a,b,c)) .

La cazurile analizate s-au urmărit: stabilirea diagnosticului histopatologic, cuantificarea leziunilor necroinflamatorii și gradarea severității lor (indicele de activitate hepatică), aprecierea stadiului de extensie a fibrozei și a implicațiilor.

### Rezultate

Leziunea caracteristică nodulului cirogen, a fost identificată la toate cazurile, având dimensiuni variabile, de la hepatocite dispuse sub formă de grupuri mici sechestrate în spațiul limitrof vaselor sanguine, până la noduli de dimensiuni mari, care ocupă întregul câmp microscopic. La majoritatea cazurilor am observat că predomină hepatocite balonizate, rotunde, care maschează spațiile sinusoide și prezintă citoplasma cu granule fine acidofile (fig. 2A, 1B)

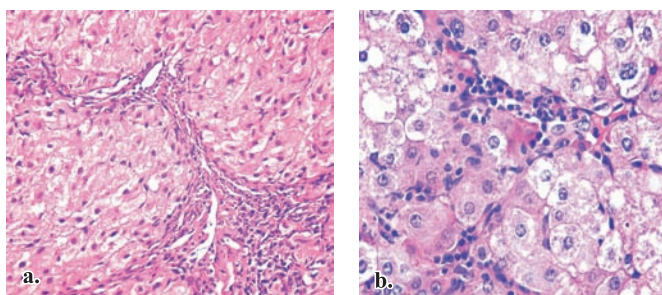


Figura 2. Leziunea caracteristică, nodulului cirogen

Fibroza și infiltratul inflamator predominant limfocitar au fost cantitativ și ca densitate variabile de la un caz la altul. Odată cu creșterea scorului HAI, se remarcă acumularea de limfocite dispuse în bandă, mai ales la periferia nodulilor cirogeni (Fig.3a), la care se asociază trabecule foarte fine de collagen care se dispun prin hepatocitele de neoformație (Fig.3b).

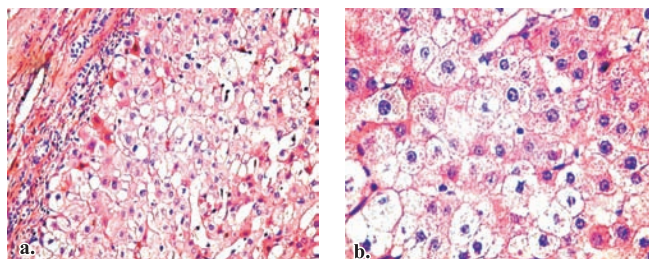


Figura 3. a) limfocite dispuse în bandă; b) trabecule foarte fine de collagen

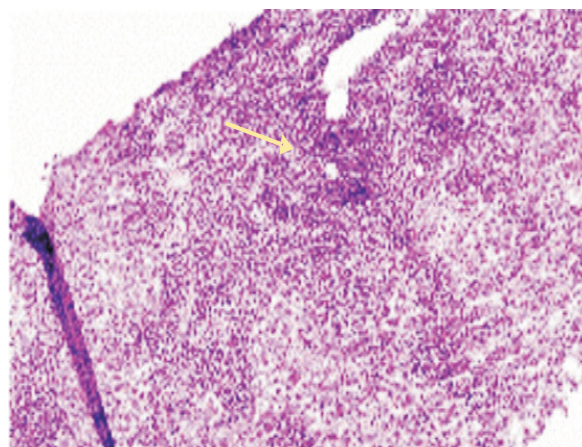


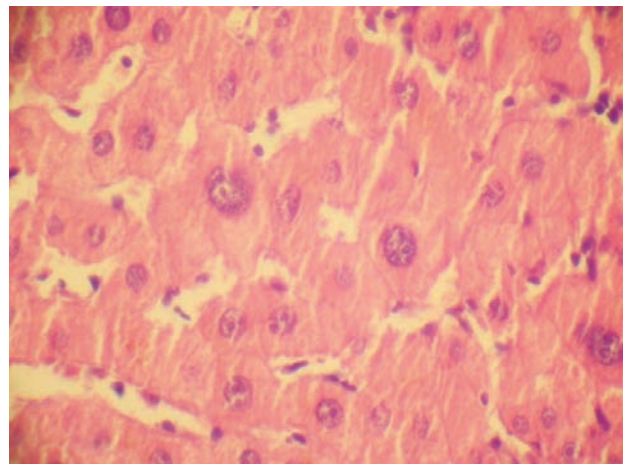
Figura 4. Infiltrație limfoplasmocitară, necroze porto - portale și porto-centrale (hematoxilin / eozină, x100).

La 28 cazuri am atestat CH incompletă care au încadrat expansiunea fibrozei din spațiile porțe, cu punți de fibroză porto-portale și porto-centrale, delimitate de noduli ; în alte 56 cazuri - CH completă – noduli de regenerare cu fibroză în jur și activitate necroinflamatorie intensă.

Studiul a demonstrat că severitatea hepatitei periportale și infiltratul plasmocitar sunt mult mai frecvente la pacienții la

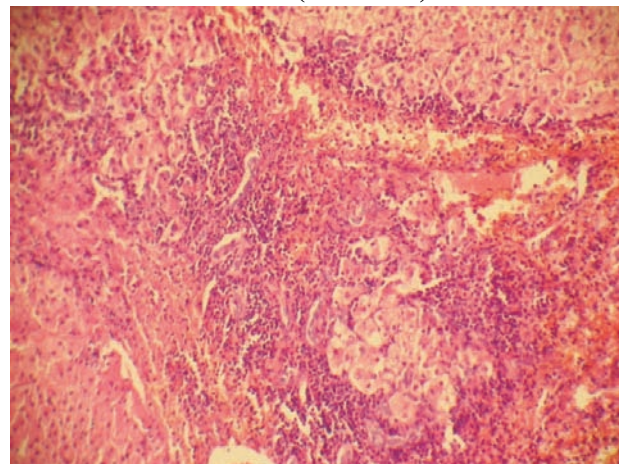
### PREDOMINARE

Autoimună (41 cazuri)



Infiltrate inflamatorii porto-portale, limfoplasmocitare.  
Fibroză subcapsulară minimă.

Virală (53 cazuri)



Infiltrate inflamatorii intralobulare centro-centrale și centro-portale.  
Modificări distrofice granulare pronunțate

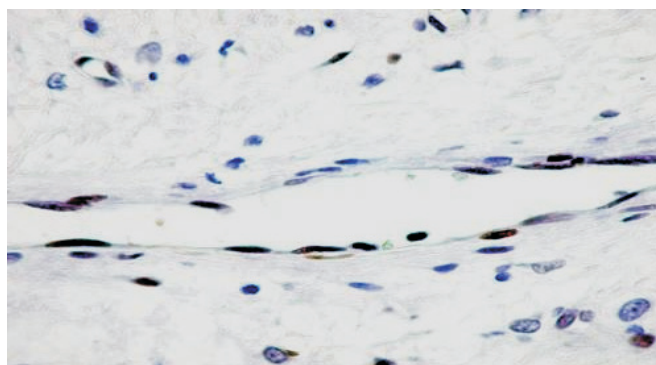


care predomină componenta autoimună, în timp ce agregatele limfoide portale, steatoza și injuria ductelor biliare sunt întâlnite mai des la pacienții cu injurie virală mai pronunțată (Fig.4)

Patogeneza autoimună a HP a fost susținută de valori crescute ale complexelor imune circulante prezente la 74,9% cazuri ( $298 \pm 17,7$ ); nivel seric scăzut al IgA; mărirea indicelui imunomodulator; creștere semnificativă a IgG corelată cu activitatea necro-inflamatorie hepatică înaltă. Sindromul overlap sau sindromul de interferență, definit prin prezența simultană a autoanticorpilor și markerilor de infecție virală B sau C și caracterizat printr-un tablou clinic și biochimic mixt, un repertoriu serologic combinat, cu trăsături histologice comune hepatitei autoimune prezente simultan sau succesiv la același pacient.

Diferențierea acestor două tipuri de boală este esențială pentru instituirea unui tratament adecvat pre- și post-operator. Experiența acumulată în clinică demonstrează că, indiferent de formele pe care le iau aceste sindroame, în cazurile când post-operator constatăm o creștere inexplicabilă a titrului aminotransferazelor sau apariția unor manifestări sistemice sau serologice de tip autoimun, decizia terapeutică este relativ simplă: tratament imunosupresor cu prednizolon doze mari, individualizate de la caz la caz.

Examenul imunohistochimic a inclus anticorpi anti-vimentină, actină de tip mușchi neted, CD34, Ki67. Evaluarea expresiei CD34 a indicat pozitivarea celulelor endoteliale în strat continuu. În anumite arii, am găsit strat discontinuu de celule endoteliale CD34 pozitive, aspect ce susține circulația deschisă; nu am observat diferențe semnificative între expresia imunohistochimică a CD34 la pacienții cu și fără ciroză hepatică. Expresia Ki 67 în celulele endoteliale din vasele sanguine ale splinei a fost diferită la pacienții cu hepatită cronică față de cei cu ciroză hepatică. Prin comparație, în cazul pacienților cu ciroză hepatică, am observat că numeroase vase de la nivelul pulpei roșii au prezentat celule endoteliale Ki 67 pozitive (Fig.5).



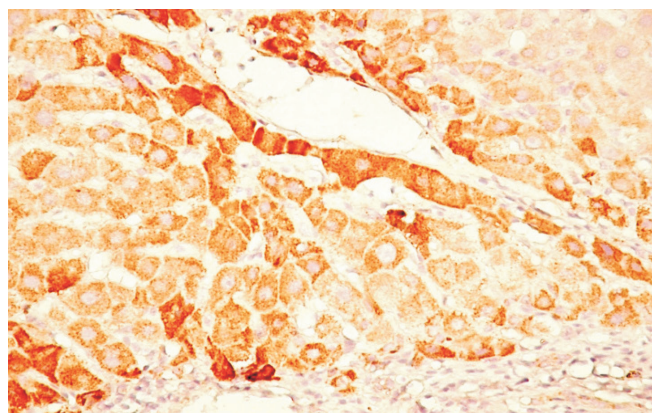
**Figura 5. Celule endoteliale Ki 67 pozitive în vasele pulpei roșii, la pacienții cu ciroză hepatică, ob.X10**

Reacția pozitivă pentru Ki67, în celulele endoteliale, susține proliferarea acestora la pacienții cu ciroză hepatică. Această observație poate avea legătură cu remodelarea vasculară din timpul creșterii în volum a splinei ce se întâlnește la pacienții cu ciroză hepatică. Imunohistochimia pentru VEGF a evidențiat diferențe de expresie între cele două tipuri de leziuni studiate. În cazul hepatitelor cronice, am observat o expresie slabă până la moderată pentru VEGF, cu distribuție omogenă a reacției pozitive, în întregul parenchim hepatic. Un aspect particular a fost găsit în hepatocitele dispuse în imediata vecinătate a infiltratului inflamator. În aceste zone, câteva celule au fost intens

colorate pentru VEGF cu patern granular citoplasmatic. Am observat că expresia VEGF s-a corelat cu expresia VEGFR2, fără diferențe semnificative între hepatitele cronice și ciroze.

Ficatul cirotic prezintă aspecte particulare ale expresiei VEGF. Intensitatea reacției crește odată cu creșterea valorilor HAI. Toate hepatocitele din structurile nodulare exprimă VEGF, dar cu model eterogen al distribuției și intensității reacției pozitive. Cea mai puternică expresie s-a observat la periferia nodulilor hepatici. În interiorul nodulilor, reacția pentru VEGF a fost de intensitate moderată și a avut o distribuție omogenă (Fig.6,X400).

Astfel, studiul nostru susține efectele angiogenice ale VEGF în leziunile hepatice, datorită corelației existente între expresia puternică a VEGF și microdensitatea vasculară crescută, pentru F VIII în ciroză.



**Figura 6. Supraexpresia VEGF în hepatocitele din vecinătatea venei terminale hepatice**

Studii recente sugerează că splenectomia, realizând extirparea unui important sector mezenchimal activat, inhibă procesele autoimune. Studiul nostru a demonstrat că expresia repercutiunilor imuno-hematologice a fost variabilă și postoperatoriu a corelat cu tipul de răspuns histologic: ameliorarea statutului clinic-funcțional și suprimarea simptomelor induse de splenomegalie / hipersplenism a fost precedată de micșorarea indexului activității histologice (Knodell) de la 13 la 9, atestat în 22 cazuri din totalul celor 31 examinate la distanță. Nu s-a observat o relație semnificativă cu parametrii biochimici, constatând totuși o tendință spre normalizarea celulelor T și indicelui imunoregulator, o ameliorare susținută a  $\gamma$ -globulinelor, micșorarea CIC și concentrației IgG serice, în mare parte a IgG, și mai puțin a IgG M, A. Răspunsul clinic post-terapeutic s-a manifestat prin menținerea stării de compensare a bolii hepatice și amendarea simptomelor/semnelor de HTP și HP, ameliorarea trombocitopeniei, înregistrată la 86% cazuri, a survenit imediat după operație, prezența trombocitozei funcționale postsplenectomie atestându-se la 14 cazuri.

### Concluzii

- Aspectele histopatologice hepato-splenice identificate în studiul prezentat servesc în calitate de criterii pentru monitorizarea corectă a evoluției bolii, apreciază prognosticul și orientează terapia corectă postoperatorie în beneficiul pacientului
- Splenectomia asociată cu devascularizare azygo-poportală și omentopexii are efect pozitiv clinic, imunobiologic și morfologic la pacienții cu hipersplenism sever secundar cirozei hepatice.

---

## Bibliografie

1. Bozomitu L., Moraru E., Stana B., "Disfuncția endotelială. Sursa modificărilor aptogenetice și a progresiei clinice în hipertensiunea portală", Revista Română de pediatrie. –Vol. LVI, nr.2, an 2007. p.119-123
  2. Bușoi Gr. Hepatofibroza latentă, o entitate clinică care își cere dreptul la existență. Revista Medicală Română, 2008, Vol. LV, Nr.3, pag. 161-163
  3. Desmet et al. – "Classification of chronic hepatitis diagnosis, grading and staging", Hepatology 1994; 19:1513
  4. Popa M., Vasilescu C. Splenectomy minimal invazivă la pacientul cirotic. Chirurgia 2010, 105( 1) :15-20
  5. Poynard et al. Methodological aspects for the interpretation of liver fibrosis non-invasive biomarkers. Gastroenterol. Clin. Biol., 2008, 32: p.8-21.
  6. Shaheen A.A., Wan A.F., Myers R.P. FibroTest and FibroScan For the prediction of hepatitis C - Related Fibrosis: A systematic review of diagnostic test accuracy. Am J Gastroenterol., 2007, 102: p.2589-2600.
  7. Siu Anca. Fibroza perisinusoidală în hepatita virală C. Evaluare cantitativă prin microscopie și morfometrie. Târgu Mureș, 2008.
  8. Woodward J., Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes, Hepatology, 2001, 33(4): p.994-1003.
  9. Hotineanu V., Cazacov V., Rusu S. "Aspecte histopatologice și imunoserologice în hipersplenismul portal cirogen", Constanța 2009
  10. Zhang Y., Li Z.F., Sun X.L., et al. Splenic macrophage phagocytosis and hypersplenism in cirrhotic portal hypertensive patients. Chin J Gen Surg (Chin), 2005, 20: p.115-116.
  11. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Трофимова М.Н. Стратегии лечения цирроза печени. К Л И Н И Ц И С Т, № 4, 2006, с.68-73.
  12. Бурневич Э.З., Арион Е.А. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени. Фарматека, 2009, с.28-33
  13. Непомнящих Г. И ., Айдагулова С. В., Непомнящих Д. Л. Морфогенез хронического гепатита С и цирроза печени инфекционно- вирусного генеза. Бюллетень СО РАМН, 2008, N 6 (134), С. 66-75
  14. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени. Contents, N.2, 2009.
  15. Черненко Н.В. Морфофункциональная характеристика печени после экспериментальной спленэктомии / «Неделя Науки – 2006», Иваново, 2006, с.86-88.
-