

- cular adaptations to progressive hypoxia. *European Heart Journal*, 2001; vol. 22, p. 879-886.
6. Povea C., Schmitt L., Brugniaux J. et al. Effects of intermittent hypoxia on heart rate variability during rest and exercise. *High Altitude Medicine and Biology*, 2005; vol. 6 (3): 215-225.
 7. Sasaki H., Fukuda S., Otani H. et al. Hypoxic Preconditioning Triggers Myocardial Angiogenesis: a Novel Approach to Enhance Contractile Functional Reserve in Rat with Myocardial Infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2002; vol. 34 (3): 335-348.
 8. Wasserfuhr D., Cetin S., Yang J. et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2008; vol. 378: 27-32
 9. Faleo G., Neto J., Kohmoto J. et al. Carbon monoxide ameliorates renal cold ischemia-reperfusion injury with an upregulation of vascular endothelial growth factor by activation of hypoxia-inducible factor. *Transplantation*. 2008; vol. 85, p. 1833-1840.
 10. Arany Z., Foo S., Ma Y. et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1alpha. *Nature*, 2008; vol. 451, p. 1008-1012.
 11. Mukharliamov F., Smirnova M., Bedritskii S., Liadov K. Interval hypoxic training in arterial hypertension. *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.*, 2006; vol 2, p. 5-6.
 12. Serebrovskaya T., Manukhina E., Smith M. et al. Intermittent Hypoxia: Cause of or Therapy for Systemic Hypertension? *Experimental Biology and Medicine*, 2008; vol 233, p. 627-650.
 13. Valle M., Garcia-Godos F., Woolcott O. et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *Journal of Nuclear Cardiology*, 2006; vol. 13 (1): 69-74.

Ion Moraru, cercetător științific
Laboratorul de Cardiomiopatii și Miocardite
Institutului de Cardiologie
Chișinău, str. Testemițanu, 20
Tel.: 727566
E-mail: moraruion@mail.ru

Recepționat 26.11.2009

Modificările histopatologice în stricturile dobândite de uretră

G. Scutelnic

Spitalul Clinic Republican

Histological Modification in Strictures of the Urethra

To determine an optimal program of preventative surgery in treating acquired urethral strictures the author studied 112 morphological specimens from patients who had suffered from the condition for periods of 3 months to 14 years and who had received the classical form of surgical treatment. 15 (13.4%) patients were operated on during the first 3 months of the disease, 26 (23.2%) patients – at 3-12 months and 71 (63.4%) patients – after more than 1 year. The pathological process continued at the strictural level even in patients with absent or minimal clinical manifestations. Acute inflammatory changes predominated in affected tissues during the first 3 months, the proliferative phase at 3-12 months and the remodeling of cicatricial tissue and aggravation of local fibrosis after 1 year. Therefore, a planned 2-stage surgery with special regard to the prevention of recurrence represents the optimal operative strategy in such patients.

Key words: morphological specimen, strictures, urethra.

Гистопатологические изменения при приобретенных стриктурах уретры

Было изучено 112 морфологических препаратов стриктур уретры пациентов, прооперированных классическими методиками. Длительность заболевания варьировала от 3 месяцев до 14 лет. 15 (13,4%) пациентов было прооперировано в первые 3 месяца после начала болезни, 26 (23,2%) пациентов – через 3-12 месяцев и 71 (63,4%) пациентов – более чем через 1 год после дебюта заболевания. Следует отметить, что активный патологический процесс в области стриктуры был обнаружен даже у пациентов без клинических проявлений обострения. В течение первых 3-х месяцев после начала заболевания преобладали воспалительные изменения, в период 3-12 месяцев – продуктивные изменения, через 1 год и более – было отмечено ремоделирование рубцовой ткани и нарастание местного фиброза. Соответственно, операцией выбора является 2-х этапная хирургическая коррекция стриктур уретры с обязательным осуществлением профилактики послеоперационных рецидивов.

Ключевые слова: морфологические препараты, стриктура уретры.

Introducere

Stricturea uretrei are o prevalență sporită atât în țările economic dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare. Datele statistice din SUA demonstrează 5 000 de internări anual și circa 200 000 de consultații ambulatorii anual, cauzate de stricturile de uretră. În SUA 6 din 1000 de bărbați suferă de stricturile de uretră [1]. În Republica Moldova anual se apreciază aproximativ 100-120 de internări pentru tratamentul

chirurgical al stricturilor de uretră (circa 5-7% din spitalizări în staționarul urologic) – indicând o morbiditate circă de 2 ori mai sporită în comparație cu SUA. Selectarea momentului optim pentru efectuarea intervenției chirurgicale de corecție în stricturile de uretră este o problemă dificilă. Soluționarea acestei probleme poate fi eventual realizată prin studierea modificărilor histopatologice la nivelul segmentului stricturat.

Material și metode

Au fost cercetate 112 preparate histologice, prelevate de la pacienții operați deschis cu stricturi posttraumatice, iatrogene și postinflamatorii. Durata maladei înainte de intervenție chirurgicală a variat de la 3 luni până la 14 ani. Au fost supuse studiului histologic porțiunile de uretră stricturată, țesutul parauretral proximal și distal calusului de strictură propriu-zis. Țesuturile rezectate, cu dimensiuni aproximative de 2-5 cm, în lungime, și de 1,5-2,5 cm, lățime, după excizie au fost supuse fixării în soluție de formalină de 10% și apoi prelucrate după metode morfologice uzuale până la obținerea blocurilor tisulare parafinate, din care s-au obținut secțiunile histologice cu grosimea de 5-6 micrometri, plasate pe lame histologice, colorate cu coloranți clasici: hematoxilina-eozină, hematoxilina ferică și după metoda Van Gieson. Vizualizarea secțiunilor prepapatalului s-a efectuat la microscopul optic cu amplificare 10 x 10, 10 x 40, 10 x 90.

Rezultatele obținute

Analizând modificările histopatologice la nivelul stricturii uretrale (112 pacienți) am determinat schimbările patologice în epiteliul uretral, stratul muscular, adenocarcinom și în glandele secretorii, în rețeaua vasculară, țesutul periuretral și în modificările caracteristice infiltratului inflamator. Aceste modificări au fost cercetate în funcție de timpul trecut de la traumatismul suportat (strictură posttraumatică – 64 de pacienți) manopera chirurgicală sau diagnostică (stricturi iatrogene – 12 pacienți) consecințele infecției urogenitale (stricturile postinflamatorii – 36 de pacienți) (tab. 1 și 2). Procentele indicate în continuare reprezintă raportul dintre numărul de cazuri înregistrate și numărul de pacienți în fiecare categorie aparte (tab. 1 și 2).

Descuamarea epiteliului a fost mai pronunțată la etapa intermediară, de 3-12 luni după acțiunea factorului patologic, când a fost înregistrată la 12 (46,2%) pacienți. Această manifestare histopatologică a fost mai rară în alte perioade de timp: până la 3 luni – 14 (9,3%) cazuri; și la distanță – mai mult de 12 luni după acțiunea factorului patologic – 3 (4,2%) cazuri (tab. 1).

Incidența atrofiei mucoasei a fost în creștere progresivă simultan cu avansare în timp – de la 3 (20%) cazuri, în primele 3 luni; 9 (34,6%) cazuri, în perioada de 3-12 luni, după acțiunea factorului patologic, și până la 34 (47,9%) cazuri, la în momentul > 12 luni după acțiunea factorului patologic ($p < 0,05$, în comparație cu datele din primele 3 luni) (tab. 1). Metaplazia epiteliului s-a dezvoltat mai des în perioada 3-12 luni după acțiunea factorului etiologic, fiind depistată la 17 (65,4%) pacienți din această perioadă ($p < 0,01$). În primele 3 luni a fost rară – 1 (6,7%) caz. La o distanță de mai mult de un an după acțiunea factorului patologic, incidența ei nu a supranivelat 7 (9,9%) cazuri (tab. 1).

Modificările atrofile ale tunicii musculare au fost atestate cu o incidență relativ stabilă: 2 (13,3%), în primele 3 luni; 5 (19,2%), la o distanță de 3-12 luni; și 14 (19,7%), la o distanță mai mult de 12 luni după acțiunea factorului patologic. În schimb, incidența fibrozei a fost în creștere progresivă: de la 1 (6,7%), în primele 3 luni; 15 (57,7%); la o distanță de 3-12

luni; și 65 (91,5%); timp de peste 1 an după acțiunea factorului patologic. Aceeași tendință a fost înregistrată în caz de atrofie glandulară: 0% – în primele 3 luni; 19,2% – în perioada de 3-12 luni după acțiunea factorului patologic și 40,8% – la o distanță de mai mult de un an după acțiunea lui. În schimb, hiperplazia glandulară a fost cel mai frecvent înregistrată în perioada 3-12 luni, când această modificare histopatologică a fost depistată la 19 (73,1%) pacienți, în comparație cu 5 pacienți (33,3%) în primele 3 luni, și 5 pacienți (7,0%), la o distanță mai mult de 12 luni din momentul acțiunii factorului provocator. Hipersecreția glandulară a fost depistată la 35 (31,3%) versus 13 (86,7%) versus 18 (69,2%) versus 4 (5,6%) pacienți. Incidența dilatării glandulare în funcție de timp a fost: 1 (6,7%) caz, la o distanță de până la 3 luni; 6 (23,1%) cazuri, în perioada 3-12; luni și 11 cazuri (15,5%), la o distanță de mai mult de 12 luni. Rata de pacienți cu pseudochisturi a demonstrat o tendință certă de creștere odată cu avansarea în timp: 0% din cazuri – în primele 3 luni; 11,5% din cazuri – la o distanță de 3-12 luni, și 15,5% din cazuri la o distanță de mai mult de un an (tab. 1).

Infiltratul inflamator limfoplasmocitar a dominat la o distanță de mai mult de un an din momentul acțiunii factorului patologic, fiind depistat în 56 (78,8%) de cazuri, incidența lui a fost semnificativ mai redusă la o distanță de 3 luni – 3 (20%) cazuri și de 3-12 luni – 3 (11,5%) cazuri ($p < 0,01$). În schimb, infiltratul leucocitar a fost caracteristic pentru perioada precoce de 3 luni – 12 (80%) cazuri și de 3-12 luni – 22 (84,6%) de cazuri, ceea ce a fost statistic veridic mai frecvent în comparație cu perioada de peste 12 luni, când au fost înregistrate numai 3 (4,2%) cazuri. Infiltratele inflamatoare cu componentă gigantocelulară, precum și cele granulematoase s-au dezvoltat la o distanță de peste 12 luni după acțiunea factorului patologic. Conform localizării, infiltratul inflamator uretral a fost diagnosticat la 15 (100%) pacienți în primele 3 luni, la 25 (96,2%) pacienți – la o distanță de 3-12 luni și numai la 37 (52,1%) de pacienți – la distanță de peste 12 luni după traumatism manoperă chirurgicală/infecție. A fost observată o creștere continuă a incidenței infiltratului inflamator, cu o localizare periuretrală: de la 4 (26,7%), cazuri în primele 3 luni; 20 (76,9%) de cazuri, la distanță de 3-12 luni, și până la 49 (69%) de cazuri la distanță de peste 12 luni după acțiunea factorului etiologic. Infiltratul patologic a fost determinat în regiunea suturilor la pacienții cu stricturile iatrogene de uretră, incidența lui a fost maximă în perioada precoce – 5 (33,3%) cazuri, la o distanță de 3 luni, și 5 (19,2%), la o distanță de 3-12 luni. Însă, dacă aceste cazuri ar fi fost raportate numai la pacienții cu stricturi iatrogene, atunci incidența lor ar fi fost 86,6% în ambele cazuri. Incidența infiltratului inflamator perivascular de asemenea, a corelat cu severitatea procesului inflamator și s-a caracterizat printr-o descreștere continuă odată cu avansare în timp, de la 12 (80%) cazuri, 19 (73,1%) cazuri și, ulterior, până la 4 (5,6%) cazuri, la o distanță de mai mult de 12 luni din momentul acțiunii factorului patologic (tabelul 2).

Fibroza interstițială și colaginizarea stromei au fost indicii cei mai puternici asociați cu avansarea în timp după acțiunea impactului patologic: creșterea incidenței de la 0 (0%)

Tabelul 1

Modificările morfopatologice la posttraumatism după nivelul uretrei în funcție de timpul intervenția chirurgicală după ultima acutizare a infecției urinare

Modificările morfopatologice		Total nr = 112	La o distanță de până la 3 luni nr = 15	La o distanță de până la 12 luni nr = 26	La o distanță de mai mult de 12 luni nr = 71
Epiteliul	Descuamare	29 (25,9%)	14 (93%)	12 (46,2%)	3 (4,2%)
	Atrofie	46 (41,1%)	3 (20%)	9 (34,6%)	34 (47,9%)
	Metaplazie	25 (22,3%)	1 (6,7%)	17 (65,4%)	7 (9,9%)
Stratul muscular, fibros și glandele secretorii	Atrofie	21 (18,8%)	2 (13,3%)	5 (19,2%)	14 (19,7%)
	Fibroză	81 (72,3%)	1 (6,7%)	15 (57,7%)	65 (91,5%)
	Atrofie glandulară	34 (30,4%)	0 (0%)	5 (19,2%)	29 (40,8%)
	Hiperplazie glandulară	29 (25,9%)	5 (33,3%)	19 (73,1%)	5 (7%)
	Dilatare glandulară	18 (16,1%)	1 (6,7%)	6 (23,1%)	11 (15,5%)
	Hipersecreție glandulară	35 (31,3%)	13 (86,7%)	18 (69,2%)	4 (5,6%)
	Pseudochisturi	14 (12,5%)	0 (0%)	3 (11,5%)	11 (15,5%)
Fibroza a stromei	62 (55,4%)	0 (0%)	7 (26,9%)	55 (77,5%)	

Notă: Ponderea diferitelor manifestări histopatologice este calculată pentru fiecare categorie aparte în (total, la distanță de 3 luni, 12 luni, mai mult de 12 luni).

din cazuri, în primele 3 luni; 10 (38,5%) cazuri, în perioada de 3-12 luni; și 65 (91,5%) de cazuri, la o distanță mai mult de un an, a fost caracteristică pentru fibroza periuretrală ($p < 0,01$). Evoluția unei astfel de semn histopatologic ca fibroza stromei a fost similară: de la 0 (0%) cazuri, în primele 3 luni; 7 (26,9%) cazuri, la o distanță de 3-12 luni și 55 (77,5%) de cazuri, la o distanță mai mult de un an din momentul acțiunii factorului patologic ($p < 0,01$) (tab. 2).

Vasculita proliferativă a corelat cu activitatea procesului local reparativ și a fost cel mai frecvent raportată la o distanță de 3-12 luni după acțiunea factorului patologic – în 19 (73,1%) cazuri ($p < 0,01$), fiind semnificativ mai rară în perioada precoce, până la 3 luni – numai într-un caz (6,7%) și în 7 (9,9%) cazuri, la o distanță mai mult de 12 luni. Prezența intumescenței mucoide a corelat cu activitatea procesului inflamator, cel mai pronunțat în primele 3 luni, când acest

Tabelul 2

Infiltratul inflamator, reacția vasculară și modificările în țesutul interstițial în funcție de timpul care s-a scurs de la acțiunea factorului etiopatogenetic

Modificările morfopatologice		Total nr = 112	La o distanță până la 3 luni nr = 15	La o distanță până la 12 luni nr = 26	La o distanță mai mult de 12 luni nr = 71
Infiltratul inflamator	Limfoplasmocitar	62 (55,4%)	3 (20%)	3 (11,5%)	56 (78,8%)
	Leucocitar	37 (33%)	12 (80%)	22 (84,6%)	3 (4,2%)
	Cu componenta giganto-celular	4 (3,6%)	0 (0%)	1 (3,8%)	3 (4,2%)
	Granulematos	4 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,6%)
	Uretral	77 (68,8%)	15 (100%)	25 (96,2%)	37 (52,1%)
	Periuretral	73 (65,2%)	4 (26,7%)	20 (76,9%)	49 (69%)
	În regiunea suturilor	10 (8,9%)	5 (33,3%)	5 (19,2%)	0 (0%)
Vasele	Perivascular	35 (31,3%)	12 (80%)	19 (73,1%)	4 (5,6%)
	Vasculita proliferativă	27 (24,1%)	1 (6,7%)	19 (73,1%)	7 (9,9%)
	Intumescența mucoasă	35 (31,3%)	12 (80%)	18 (69,2%)	5 (7%)
	Obliterarea lumenului arterial	19 (17%)	0 (0%)	3 (11,5%)	16 (22,5%)
Țesutul interstițial	Staza venoasă	61 (54,5%)	15 (100%)	24 (92,3%)	22 (31%)
	Fibroza periuretrală	75 (67%)	0 (0%)	10 (38,5%)	65 (91,5%)
	Fibroza stromei	62 (55,4%)	0 (0%)	7 (26,9%)	55 (77,5%)

Notă: Ponderea diferitelor manifestări histopatologice este calculată pentru fiecare categorie aparte în (total, la o distanță de 3 luni, de 12 luni, mai mult de 12 luni).

semn a fost determinat la 12 (80%) pacienți. Incidența ei a fost în descreștere continuă în perioadele ulterioare de timp – 18 (69,2%) cazuri, la o distanță de 3-12 luni și 5 (7%) cazuri – la o distanță de mai mult de 12 luni din momentul acțiunii factorului patologic ($p < 0,01$). Aceeași evoluție a fost determinată și pentru staza venoasă: 100% din cazuri (la o distanță de mai puțin de 3 luni) *versus* 92,3% din cazuri (la distanță de 3-12 luni) și 31% din cazuri timp de peste un an după acțiunea factorului patologic. Obliterarea lumenului arterial a fost semnificativ mai frecventă în cazurile cu o distanță mai mult de 12 luni din momentul acțiunii impactului patologic – 16 (22,5%) cazuri *versus* 0 (0%) cazuri, în primele 3 luni și 3 (11,5%) cazuri în perioada 3-12 de luni posttraumatism după acutizarea infecției manoperă chirurgicală (tab. 2).

Discuții

Am demonstrat faptul că modificările histopatologice caracteristice stricturilor dobândite ale uretrei sunt nemijlocit asociate cu complicațiile locale ale acestor stricturi. Spongiofibroza duce la obliterarea lumenului uretrei cu obstrucția fluxului urinar. Ulterior, apare extravazarea urinei, formarea de abcese periuretrale, de fistule urinare. Prezența modificărilor inflamatorii cronice în porțiunile proximale și distale ale stricturilor explică cazurile de recidivă care apar după intervenții chirurgicale, excizia și anastomoza terminoterminală.

Actualmente este acceptat faptul că strictura uretrală reprezintă un proces fibros asociat cu diferite grade de spongiofibroză, care scade complianța peretelui uretral și duce la obstrucția lumenului uretral. Procesul de formare a stricturii uretrale constă în descuamarea epitelului și în activarea miofibroblastelor locale sub acțiunea diferitor factori patogenetici [5]. Acumularea sau modificarea subtipurii de colagen condiționează dezvoltarea țesutului fibros dens [6, 7]. Studiul altor autori a demonstrat distorsionarea arhitectonicii locale, cu dereglări de raport între mușchii netezi, sinusurile și matrice extracelulară [8]. Cele mai pronunțate modificări fibrotice au fost depistate în stricturile posttraumatice [1].

Examenul morfopatologic, efectuat în actualul studiu, a furnizat multe date de valoare. A fost confirmată prezența aproape permanentă a infiltratului inflamator la nivelul segmentului stricturat (107 din 112 cazuri (95,5%)), cu toate că semnele de inflamație locală clinic manifestată a fost raportată numai de 64 de pacienți din 562 (11,4%). Astfel, putem conchide, că procesul inflamator local reprezintă o trăsătură morfopatologică caracteristică stricturii dobândite de uretră [1]. Conform opiniei mai multor autori, numai tratamentul radical este capabil să dezlănțuiască procesul patologic autosusținut la nivelul stricturii uretrale, cu precădere se recomandă cel endourologic la etapa precoce [2]. Această recomandare este confirmată și de studiul morfopatologic comparativ al preparatelor histopatologice la o distanță de 3, 12 și mai mult de 12 luni după acțiunea factorului patologic, care a demonstrat sporirea procentajului infiltratului limfoplasmocitar, caracteristic pentru procesul inflamator cronic, de la 20%, la o distanță de 3 luni, până la 78,8%, la distanță de peste 12 luni, simultan cu micșorarea incidenței infiltratului inflamator leucocitar, de la 80%, la o distanță de 3 luni până la 4,2%, la o distanță de peste un an. La circa 8,4% dintre bolnavi, la o distanță

de peste un an a fost constatată inflamația granulomatoasă sau un infiltrat inflamator cu componenta gigantocelulară. De asemenea, a fost constatată redistribuția infiltratului din regiunea uretrală (incidența a scăzut de la 100% până la 52,1%) în cea periuretrală (incidența a crescut de la 26,7% până la 69%), ceea ce indică caracterul autosusținut al procesului patologic. Un alt factor, care determină momentul optim pentru intervenție chirurgicală de corecție a stricturii de uretră, este progresia fibrozei periuretrale (de la 0%, în primele 3 luni, 38,5% la distanță de 3-12 luni până la 91,5%, la o distanță de peste 12 luni) și a stromei (de la 0%, în primele 3 luni, 26,9%, la o distanță de 3-12 luni, până la 77,5%, la o distanță de peste 12 luni). Este cert, că sclerozarea locală excesivă micșorează probabilitatea reușitei actului chirurgical, fie deschis, fie endoscopic [3, 4] și oportunitatea intervenției chirurgicale este maximă în momentul în care procesul inflamator este atenuat, iar procesul de scleroză nu are amploare [1].

Concluzii

1. Una dintre concluzii importante ale studiului efectuat este confirmarea posibilității de perpetuare a procesului patologic, dovedit la examenul histopatologic, în condițiile manifestărilor clinice minore.

2. Din punct de vedere al duratei de timp, la pacienții cu stricturi uretrale, în primele 3 luni după acțiunea factorului etiopatogenetic se atestă predominarea proceselor inflamatorii acute la nivelul segmentului stricturat, la o distanță de 3-12 luni – a celor productive și la distanță de peste 12 luni – a proceselor de remodelare restantă a țesutului cicatricial, cu agravarea proceselor locale de fibroză.

3. Prin urmare este recomandată rezolvarea stricturii uretrale în mod de plan în 2 etape, cu o atenție deosebită în profilaxia recidivelor.

Bibliografie

1. Brandes S., editor, Urethral reconstructive surgery. In „Current clinical urology” series, Humana press, USA, 2008; 357.
2. Ogonna B. Managing many patients with a urethral stricture: a cost-benefit analysis of treatment options. In Br. J. Urol. 1998; 81(5):741-4.
3. Братчиков О. И. Принципы оперативного лечения больных гиперплазией предстательной железы: (Показания, техника, осложнения и их профилактика): Автореферат диссертации доктора мед. наук. Москва, 1995.
4. Levine J., Wessells H. Comparison of open and endoscopic treatment of posttraumatic posterior urethral strictures. In World. J. Surg. 2001; 25:1597-1601.
5. Scott T., Foote J. Early events in stricture formation in the guinea pig urethra. In. Urol. Int. 1980; 35:334-339
6. Singh M., Blandy J. The pathology of urethral stricture. In. J. Urol. 1976; 115:673-676.
7. Baskin L., et al. Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue. In. J. Urol. 1993; 150:642-647.
8. Calvacanti A., Costa W., Baskin L. et al. A morphometric analysis of bulbar urethral strictures. In. B.J.U. Int. 2007; 100(2):397-402.

Ghenadie Scutelnic, urolog
Secția Urologie, Spitalul Clinic Republican
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 205525

Recepționat 21.12.2009