

MODIFICĂRI ALE ANGIOARHITECTONICII GASTRICE INDUSE DE HIPERTENSIUNEA PORTALĂ EXPERIMENTALĂ

**TUDOR HÂRȘOVESCU¹, MARIUS VLAD², NICOLAE IONESCU³, MIHAI
CĂLIN TANASI¹, GABI-VALERIU DINCĂ¹, SORIN IOAN TUDORACHE¹**

**1Disciplina de Anatomie și Embriologie, Facultatea de Medicină și Medicină
Dentară, Universitatea Titu Maiorescu București**

**2Catedra de Anatomie și Embriologie, Facultatea de Medicină, UMF Carol
Davila București**

3Catedra de Histologie, Facultatea de Medicină, UMF Carol Davila București

Rezumat

Gastropatia hipertensivă portală este o entitate clinică distinctă a hipertensiunii portale cu mecanisme etiopatogenice încă insuficient clarificate. Scopul lucrării de față este prezentarea modificărilor histologice la nivelul stomacului într-un model de hipertensiune portală experimentală și realizarea de corelații clinice și fiziopatologice în raport cu alterarea hemodinamicii gastrice.

Materiale și metodă: am creat un model experimental de tipul SupraHepatic – Inferior Vena Cava Ligation - SH-IVCL la șobolani adulți de rasă Wistar. Animalele de experiență au fost sacrificate după 30 de zile, iar fragmentele histologice prelevate au fost colorate și examinate prin metode de microscopie optică.

Rezultate: studiul de microscopie optică a evidențiat stază vasculară marcată la nivelul submucoasei gastrice asociată cu scăderea diametrului vaselor din mucoasă și modificări vacuolare ale acesteia din urmă.

Discuții: modificările hemodinamicii gastrice se datorează sindromului de hipertensiune portală prin producerea locală, la nivelul mucoasei, a unor cantități crescute de oxid nitric și endotelină.

Concluzii: în bolile hepatice cronice, răspunsul arteriolar gastric contrastează condițiilor locale, predominând acumularea de factori vasodilatatori ceea ce crește în continuare fluxul sanguin și deci hipertensiunea portală. Staza vasculară splanhnică nu este un simplu efect al hipertensiunii portale ci face parte din mecanismul de evoluție al acestui sindrom.

Cuvinte cheie: hipertensiune portală experimentală, gastropatie hipertensivă portală, oxid nitric, endotelină.

GASTRIC ANGIOARCHITECTURE CHANGES INDUCED BY EXPERIMENTAL PORTAL HYPERTENSION

Abstract

Portal hypertensive gastropathy is a clinical entity in portal hypertension with a still unclear pathogenesis. The aim of our study is to stand out histological changes in the stomach vessels in experimental portal hypertension.

Materials and methods: an experimental model of portal hypertension by suprahepatic - inferior vena cava ligation was created in adult Wistar rats. The animals were sacrificed 30 days after vascular clamping. Stomach samples were processed for optic microscopy.

Results: the morphological study using usual techniques has highlighted vascular stasis in gastric submucosa with reduced vascular diameter and vacuolar feature on epithelium surface of the gastric mucosa.

Discussions: elevated portal pressure can change the gastric hemodynamics by local excess of nitric oxide and endothelin.

Conclusions: visceral vascular stasis is not simply a result of portal hypertension but part of the mechanism of evolution of this syndrome.

Keywords: experimental portal hypertension, portal hypertension gastropathy, nitric oxide, endothelin

Introducere:

O lungă perioadă de timp, varicele esofagiene au fost considerate principala cauză a hemoragiei digestive în sindromul de hipertensiune portală. Recent, în hipertensiunea portală a fost descrisă o entitate clinică distinctă: gastropatia hipertensivă portală (GHP), ce determină hemoragii ale tractului gastrointestinal în 20 – 40% din cazuri [1]. Boala a fost descrisă pentru prima dată în 1985, fiind definită ca o modificare congestivă [2, 3, 4] a mucoasei gastrice datorate creșterii presiunii portale. Diagnosticul de certitudine ca și diagnosticul diferențial dintre GHP și gastrita cronică inflamatorie se stabilește pe baza endoscopiei digestive [5, 6] care permite vizualizarea aspectelor macroscopice caracteristice.

Astfel, în formele ușoare și moderate [7, 8] de GHP se întâlnește aspectul de mucoasă gastrică „în mozaic”, asemănător cu „pielea de șarpe”, edematoasă și roșie [9].

În formele grave ale GHP mucoasa gastrică prezintă pete roșii punctiforme, friabile sau pete roșii asemănătoare „boabelor de cireșă”, friabile, sângerânde la manevrele endoscopice sau chiar pete brun-negricioase [10].

Aceste modificări ale mucoasei gastrice sunt localizate în regiunea fornixului și corpului gastric [1], dar

modificări similare au fost descrise și în alte segmente ale tractului gastrointestinal, precum rect, colon sau intestinul subțire.

Scopul lucrării de față este prezentarea modificărilor histologice la nivelul stomacului într-un model de hipertensiune portală experimentală și realizarea de corelații clinice și fiziopatologice în raport cu alterarea hemodinamicii gastrice.

Materiale și metodă:

Am creat un model experimental de tipul SupraHepatic – Inferior Vena Cava Ligation - SH-IVCL la șobolani adulți de rasă Wistar cu greutatea de 180 +/- 20 g prin aplicarea pe venele suprahepatice a unui clip metalic strâns moderat. Animalele de experiență au fost sacrificate sub anestezie generală după 30 de zile, la deschiderea cavității peritoneale constatându-se hepatomegalie, ascită moderată și edem al pereților organelor tubului digestiv (stomac, colon, intestin subțire). Fragmentele histologice prelevate au fost colorate și examinate prin metode de microscopie optică.

Rezultate:

Studiul de microscopie optică la nivelul mucoasei gastrice (care la murine este de tip pluristratificat keratinizat) a pus în evidență ștergerea epiteliului de acoperire al polului apical, disoluția mucusului precum

și scăderea calibrului vascular prin creșterea grosimii peretelui. Epiteliul glandular se modifică având aspecte vacuolare, iar stroma conjunctivă a submucoasei din regiunea epiteliului keratinizat stratificat prezintă de asemenea vase îngroșate cu fenomene de stază

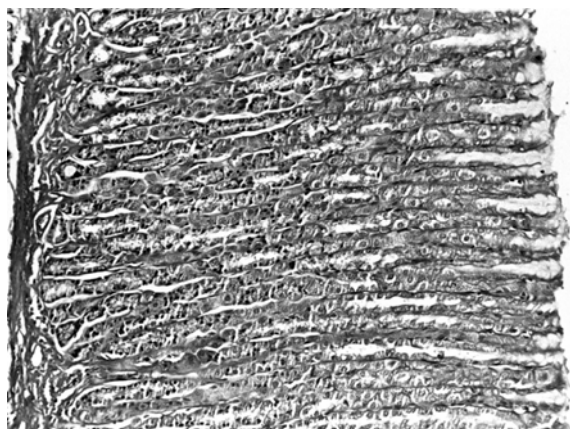


Fig. 1 Mucoasă gastrică cu ștergerea epiteliului de acoperire al polului apical și disoluția mucusului. Glande cu aspecte vacuolare. Stază capilară interstițială.

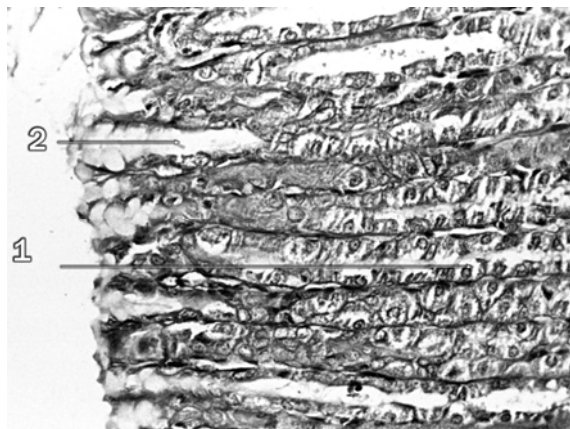


Fig. 2

1 - Epiteliul de acoperire și epiteliul glandular cu modificări majore. Aspecte vacuolare în epiteliul glandular.
2 - Ștergerea polului apical prin disoluția mucusului

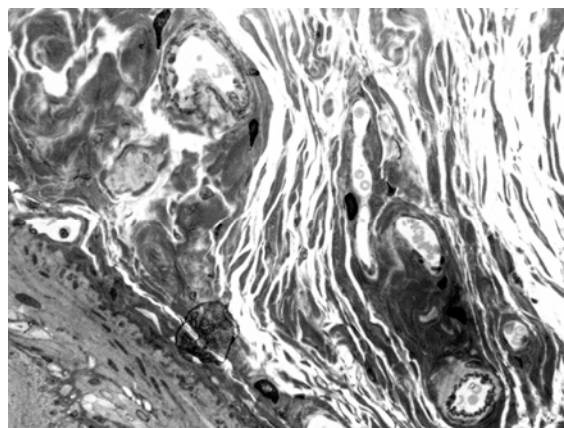


Fig. 3 Zonă keratinizată cu stază vasculară masivă.

La nivelul submucoasei gastrice se constată modificări morfologice dominate de vase dilatate (capilare și venule) și o accentuată stază vasculară interstițială.

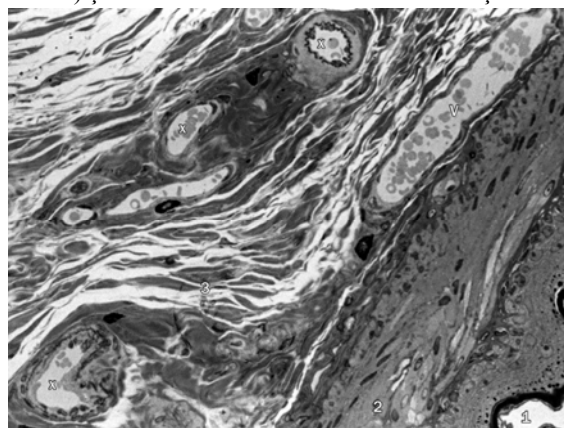


Fig. 4 Vase de calibru mărit, cu dilatații, la nivelul submucoasei. 1 - Epiteliu keratinizat.

2 - Musculara mucoasei.

3 - Submucoasă.

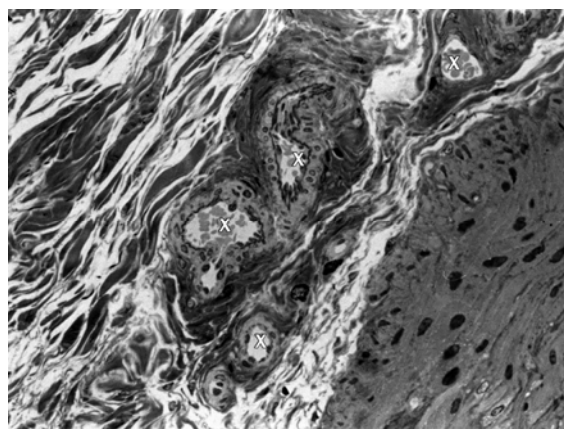


Fig. 5 Vase de calibru mărit, cu dilatații, la nivelul submucoasei

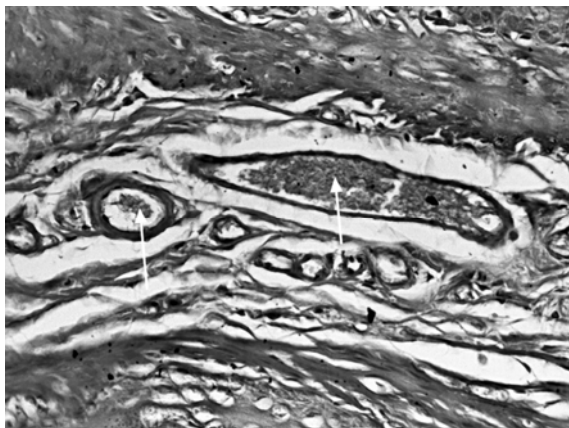


Fig. 6 Stază vasculară accentuată în vase mari dilatate din submucoasă.

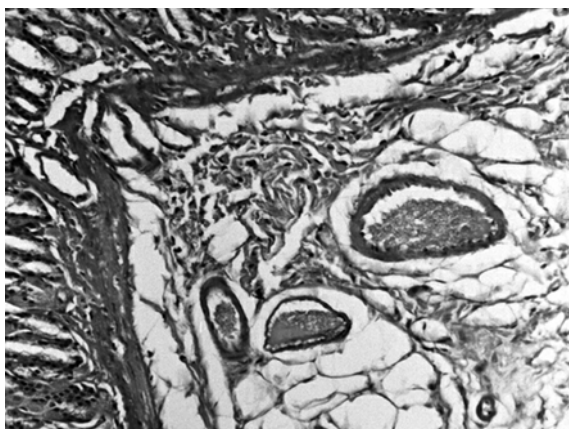


Fig. 7 Stază vasculară în submucoasă.

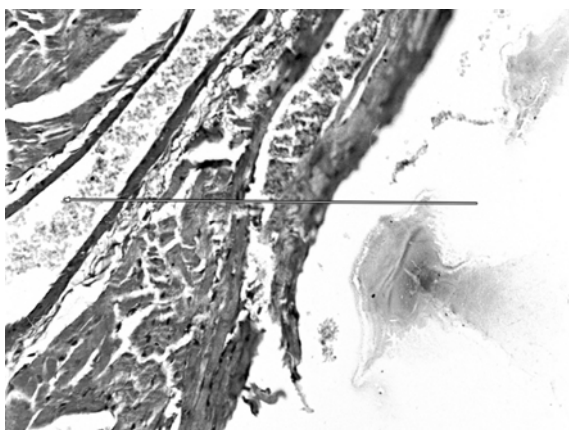


Fig. 8 Stază vasculară marcată în submucoasă

Discuții:

Rezultatele experimentale concordă cu datele din literatură; la nivelul mucoasei gastrice se constată stază capilară, dispariția mucusului epiteliului de acoperire, glandele au aspect vacuolar și ștergerea polului apical, iar la nivelul submucoasei predomină dilatația vasculară.

Aceste aspecte se datorează în principal modificărilor care apar în angioarhitectura gastrică, deoarece deși în ansamblu fluxul vascular gastric crește în celelalte straturi (submucoasă, musculară și seroasă) [11], la nivelul suprafeței mucoasei vascularizația scade, ceea ce mărește vulnerabilitatea la acțiunea diferitelor substanțe toxice.

Mecanismele implicate în apariția GHP nu au fost pe deplin elucidate, dar se cunosc anumiți factori etiopatogenici.

La nivelul patului vascular splanhnic, arteriolele joacă un rol de 10 ori mai important decât venulele în reglarea fluxului sanguin general (spre deosebire de alte compartimente, unde raportul este de aproximativ 1:1). În condiții normale, arteriolele splanhnice sunt parțial contractate sub acțiunea mai multor factori, cum ar fi produși circulatori (angiotensina II, hormonul antidiuretic etc.), neurotransmițători (noradrenalina) [12] sau produși endoteliali locali, cel mai important fiind endotelina. Principalii factori vasodilatatori sunt produși local, de origine metabolică (adenozina, bradikina, cistenil-leucotrienele etc.), endotelială (oxid nitric - NO) sau neurotransmițători (acetilcolina, glucagonul, polipeptidul intestinal vasoactiv - VIP, substanța P etc.).

Tulburările hemodinamice induse de hipertensiunea portală determină vasodilație gastrică prin hiperproducție locală de NO și factor de necroză tumorală α - TNF α . Acesta este o citokină multifuncțională [13] ce determină creșterea permeabilității vasculare, modificări structurale și metabolice în celulele endoteliale precum și formarea la nivelul mucoasei gastrice a endotelinei.

Endotelina este un polipeptid format din 21 de resturi aminoacidice [1], remarcat inițial datorită efectului vasoconstrictor foarte intens. De fapt efectele sale sunt multiple, în funcție de receptorii cu care se cuplează. La ora actuală au fost identificate două mari categorii de receptori:

- tipul A, localizat la nivelul fibrelor musculare netede din peretele vascular, cu rol în mediarea vasoconstricției;

- tipul B, localizat în celulele endoteliale, cu rol în medierea producției de NO și prostaciclina.

La nivel gastric excesul de endotelina determină ulcerarea mucoasei prin scăderea fluxului sanguin local și creșterea permeabilității vasculare și a producției de acid clorhidric.

Concluzii:

Sindromul GHP apare nu numai la pacienții cu ciroză, ci și la pacienții noncrotici cu hipertensiune portală posthepatică datorată bolilor autoimune sau de cauză cardiacă [14] - pericardită constrictivă, insuficiența cardiacă dreaptă.

În bolile hepatice cronice, răspunsul arteriolar gastric contrastează condițiilor locale, predominând acumularea de factori vasodilatatori (NO, glucagon) ceea ce crește în continuare fluxul sanguin și deci hipertensiunea portală. Staza vasculară splanhnică nu este un simplu efect al hipertensiunii portale ci face parte din mecanismul de evoluție al acestui sindrom.

Bibliografie

- 1- Ohta M, Yamaguchi S, Gotoh N, Tomikawa M. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: A clinical and experimental review. *Surgery* 2002; 131(1 Suppl):S165-70
- 2- Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002;50(4):571-581.
- 3- Gupta R, Saraswat VA, Kumar M, Naik SR, Pandey R. Frequency and factors influencing portal hypertensive gastropathy and duodenopathy in cirrhotic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11(8):728-733.
- 4- Pique JM. The gastropathy of portal hypertension. *Med Clin (Barc)* 1995;105(12):470-475.
- 5- Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen H, Benner K. Prevalence of upper and lower gastrointestinal tract findings in liver transplant candidates undergoing screening endoscopic evaluation. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):895-899.
- 6- Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Marchesini G, Gata A, Pisi E. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;24(5):1047-1052.

7- Sarin SK, Govil A, Jain AK, et al. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol* 1997;26(4):826-832.

8- Urata J, Yamashita Y, Tsuchigame T, et al. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(10):1061-1067.

9- Gostout CJ, Viggiano TR, Balm RK. Acute gastrointestinal bleeding from portal hypertensive gastropathy: prevalence and clinical features. *Am J Gastroenterol* 1993;88(12):2030-2033.

10- Carpinelli L, Primignani M, Preatoni P, et al. Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicentre study. New Italian Endoscopic Club. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29(6):533-540.

11- Foster PN, Wyatt JI, Bullimore DW, Losowsky MS. Gastric mucosa in patients with portal hypertension: prevalence of capillary dilatation and *Campylobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1989;42(9):919-921.

12- Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337(8755):1431-1434.

13- Wang JY, Hsieh JS, Huang TJ. The effect of portal hypertension on transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in the gastric mucosa of rats. *Int Surg* 1998;83(3):220-223.

14- Kakar S, Batts KP, Poterucha JJ. Histologic changes mimicking biliary disease in liver biopsies with venous outflow impairment. *Modern Pathol*

2004;17(7):874-878.