

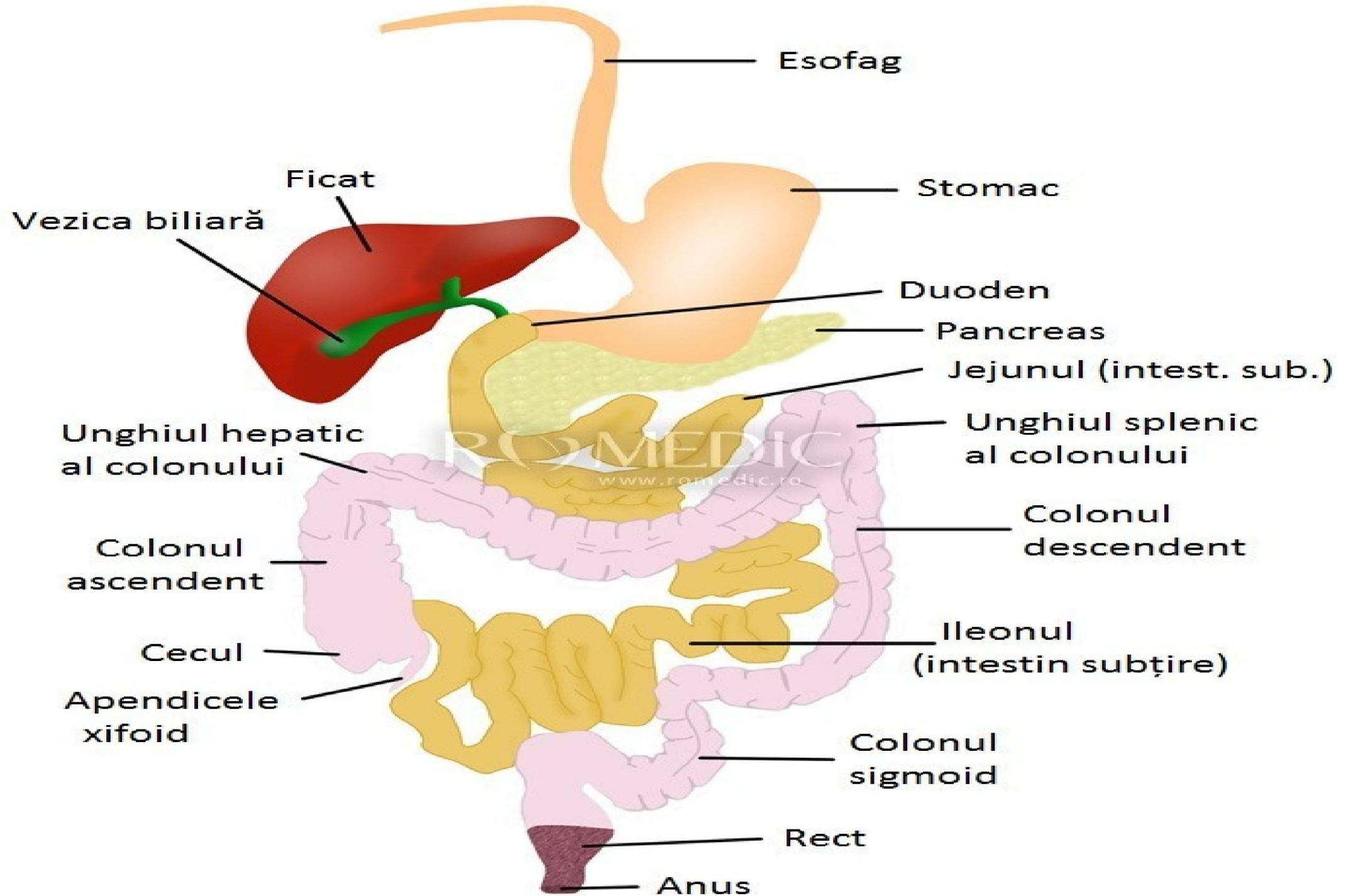


Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie “N.
Testemițanu”

Catedra fiziopatologie si fiziopatologie clinica

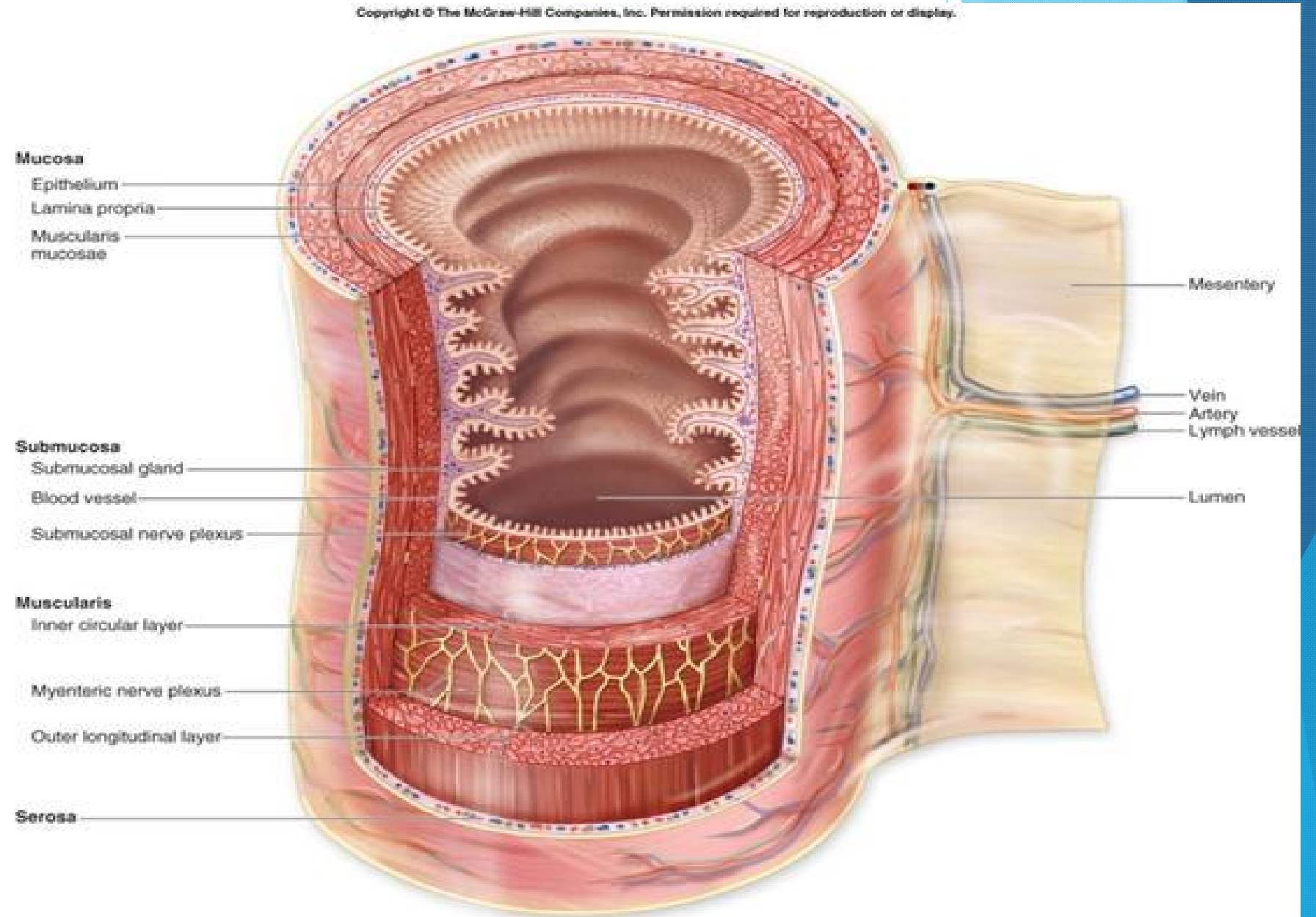
Tema: Patogenia manifestarilor clinice in dishomeostazia tractului gastrointestinal





Activitățile majore ale tractului gastrointestinal

- ▶ SECREȚIA
- ▶ DIGESTIA
- ▶ ABSORBȚIA
- ▶ MOTILITATEA



Mecanismele de protecție împotriva florei patogene

- ▶ **1. Componentii salivei:** mucina, imunoglobulina A, lizozimul
- ▶ **2. Acidul clorhidric (HCl) și pepsinele**
- ▶ **3. Plăcile Peyer** (propriu sistem imunocompetent)
- ▶ **4. Celulele M („celule membranoase”)** --- asigură accesul antigenelor luminale la plăcile Peyer, care răspund prin eliberarea de IgA (imunizare orală sau alergizare).
- ▶ **5. Componenta secretorie intestinală** (protejează IgA de acțiunea enzime digestive).
- ▶ **6. Macrofagele intestinale și hepatice** (celulele Kupffer).

Stimularea nervoasă a motilității tr. gastro-intestinal

- N.vag
- N.cranieni (la nivelul cavității bucale)
- Plexurile intramurale mienterice (Meissner - la nivel de stomac, Auerbach - la nivel de intestin)

- Plexurile submucoase

Notă: Simpatîc – efect inhibitor
 Parasimpatic – efect stimulator

- La nivelul sfîncterelor simpaticul și parasimpaticul prezintă efecte inverse în raport cu cele de la nivelul tubului digestiv

Stimularea umorală a motilității tr.gastro-intestinal

- **Colecistokinina** - pancreozimina pentru vezicula biliară
- **Vilikinina** (secretată de celulele mucoasei duodenale) - pentru mișcările vilozităților intestinale
- **Histamina și bradikinină** intensifică peristaltismul intestinal
- **Hormonii tiroidieni** (acțiune stimulatorie motorie)

Tipurile de dereglări ale motivației alimentare

- ▶ **1. Anorexia**
- ▶ **2. Hiperrexia (polifagia)**
- ▶ **3. Bulimia**
- ▶ **4. Dizrexia (ingerarea unor substanțe nealimentare (var, cretă))**
- ▶ **5. Polidipsia**

Consecințele dereglărilor motivației alimentare

1. *Malnutriție*
2. *Pierderi în greutate*
3. *Constipație*
4. *Bradycardie*
5. *Hipotonie arterială*
6. *Disproteinemie*
7. *Dismetabolisme*

Patogenia tulburărilor masticației

Deglutiția fragmentelor alimentare insuficient făcămițate



lezarea mecanică a mucoasei esofagiene și gastrice



evacuarea incompletă a conținutului stomacal



maldigestie



malabsorbție



malnutriție.

Patogenia dereglărilor salivației

1. *Afectarea masticației și deglutiției*



modificarea proprietăților protective ale mucoasei bucale



activarea florei patogene



Inflamații



eroziuni, ulcerații bucale, candidoză, carie dentară

2.Dereglări în formarea bolului alimentar



deglutiție anevoioasă



leziuni faringo-esofagiene



tulburarea digestiei gastrice



tulburari ale tranzitului intestinal



Malabsorbție



malnutriție

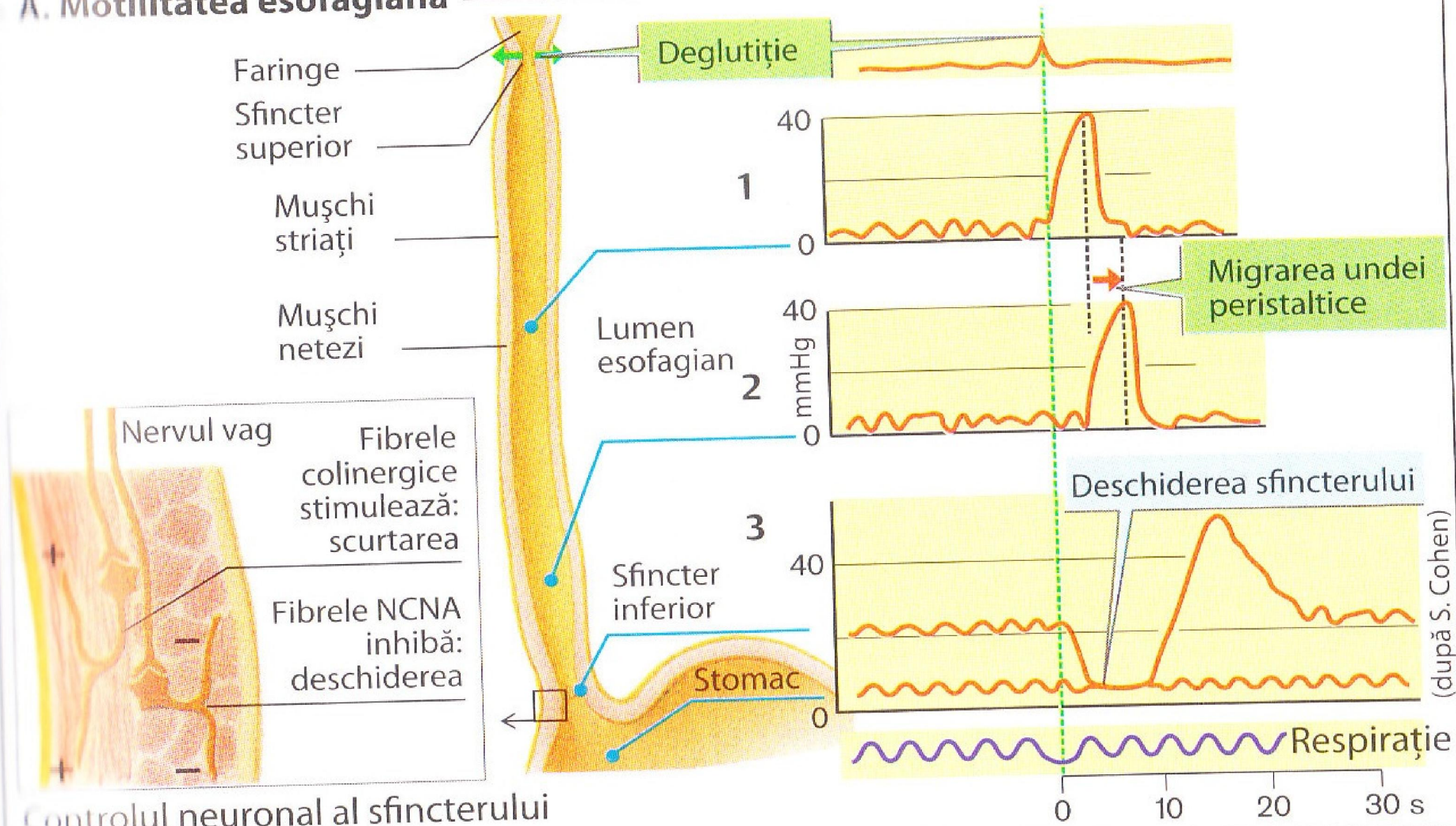
Derelari de deglutiție (etapa voluntară)

- ▶ **Cauze:** 1.inflamații, neoplazii buco-linguale
- ▶ 2. abscese dentare
- ▶ 3.boli specifice (luesul, tuberculoza)-linguală
- ▶ 4.hiposalivați
- ▶ 5.anomalii congenitale ale limbii și palatului dur („gură de lup”)
- ▶ 6.afecțiuni ale musculaturii masticatorii (miastenii).
- ▶ 7.patologii faringiene (inflamații, neoplazie)
- ▶ 8. leziuni palatine distructive

Dereglarea etapei faringiene a deglutiției

- ▶ **Cauze:**
- ▶ **1.Stenoze cicatriciale**
- ▶ **2.abscese retrofaringiene**
- ▶ **3.corpi străini**
- ▶ **4.neoplazia faringelui**
- ▶ **5.leziuni nervoase centrale (Parkinsonism, Siringomielie).**

A. Motilitatea esofagiană



Mecanismele de reglare a activității sfincterelor esofagiene

- ▶ Sfincterele esofagiene se deschid printr-un reflex vago-vagal, mediat de *neuronii inhibitori noncolinergici nonadrenergici (NCNA) din plexul mienteric*.
- ▶ Factorii ce asigura protecția de reflux in timpul deglutiției:
 - *Acetilcolina*
 - *Agoniști adrenergici*
 - *Hormoni: gastrina, motilina, somatostatina;*
 - *Acțiune paracrină (histamina, PGF2).*

Factorii, care scad presiunea sfincterului esofagian inferior, favorizând refluxul

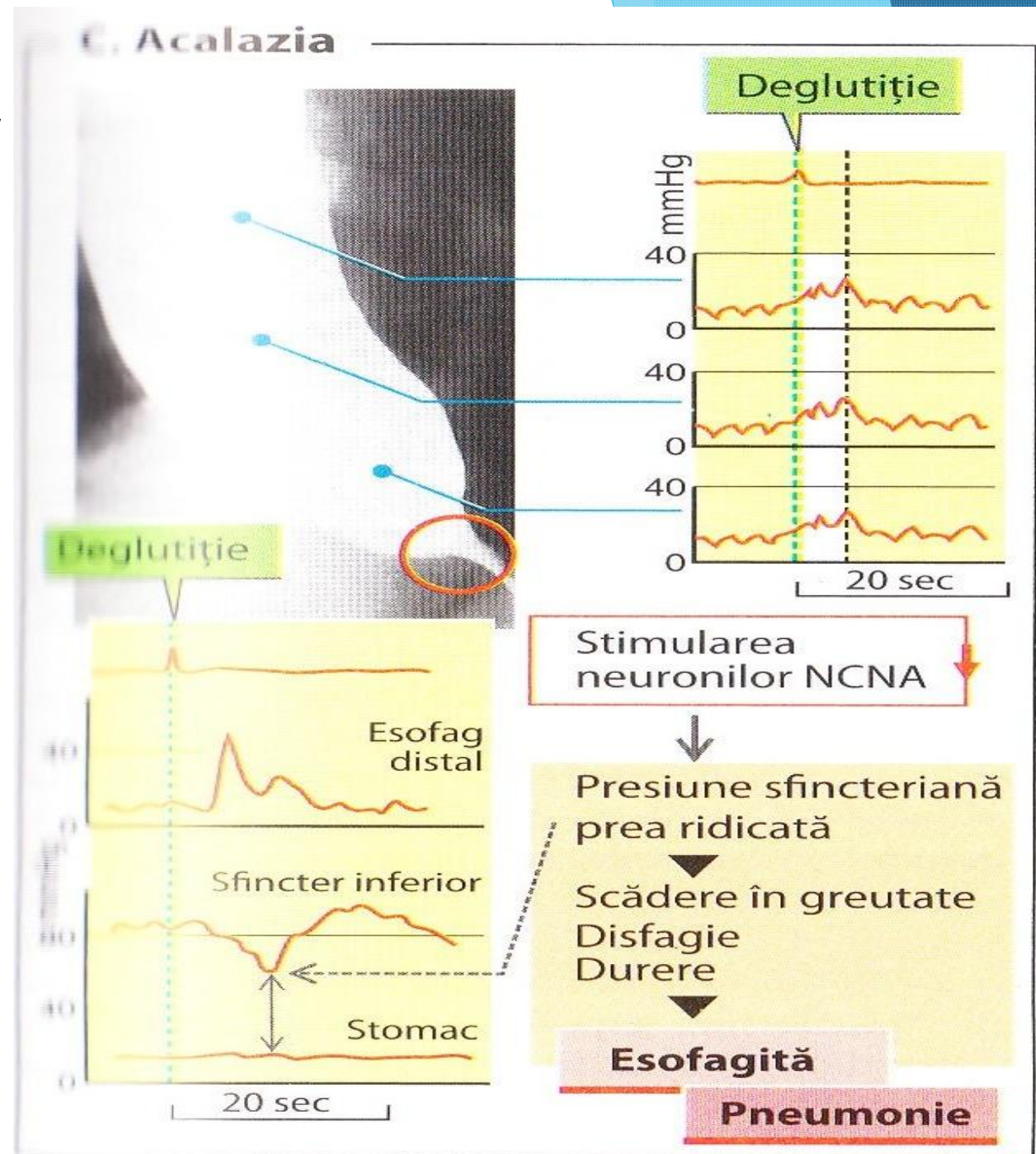
1. Polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP);
2. Substanțele transmițătoare ale neuronilor inhibitori NCNA;
3. Dopamina;
4. Hormonii: secretina, colecistokinina, progesteronul;
5. Polipeptidul inhibitor gastric (GIP);
6. Substanțe paracrine (NO, PGI₂, PGE₂;
7. Alimentele cu conținut ridicat în grăsimi.

Acalazia

scăderea activității neuronilor inhibitori NCNA

Consecințele:

- acumularea alimentelor în esofag
- dilatarea esofagului
- degluțiție dificilă
- regurgitarea alimentelor
- dureri retrosternale
- scădere în greutate



E. Boala de reflux gastro-esofagian

Deschidere tranzitorie a sfincterului (aer, CO_2)

Producție de salivă (somn, xerostomie) ↓

Capacitate de tamponare a salivei (e.g. fumatul) ↓

Presiune sfincteriană ↓

Peristaltism anormal

Clearance-ul volumului ↓

Clearance-ul pH-ului ↓

Hernie hiatală

Mecanisme disfuncționale de protecție a mucoasei (e.g. alcool)

Ligament freno-esofagian

Diafragm

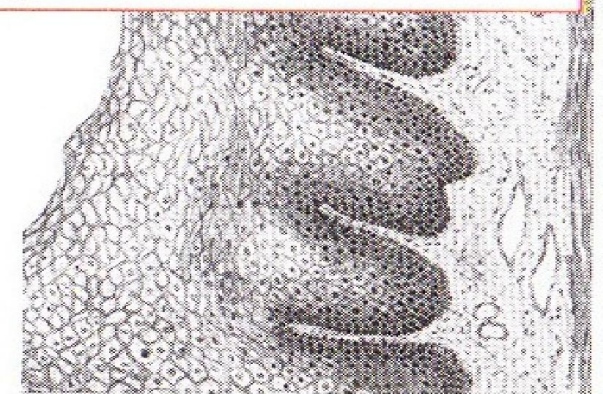
Limita esofago-gastrică

Unghiul His

Reflux

Esofagită de reflux
▼
Metaplazie epitelială
▼

Carcinom



Dereglările tonicității și motilității stomacale

- ▶ **1. Hipertonus și hiperkinezie** (sunt de regulă asociate cu hipersecreție și hiperclorhidrie)
- ▶ **2. Hipotonus și hipokinezie** (se manifestă prin refluxul conținutului stomacal în esofag și pirozis).
- ▶ **Cauzele hipermotilității:**
 - ▶ -ingroșarea stratului muscular
 - ▶ -creșterea sensibilității musculare la acetilcolină, gastrină;
 - ▶ -reducerea sensibilității la peptidul vasointestinal (VIP).

Mecanismele de reglare a motilității stomacale.

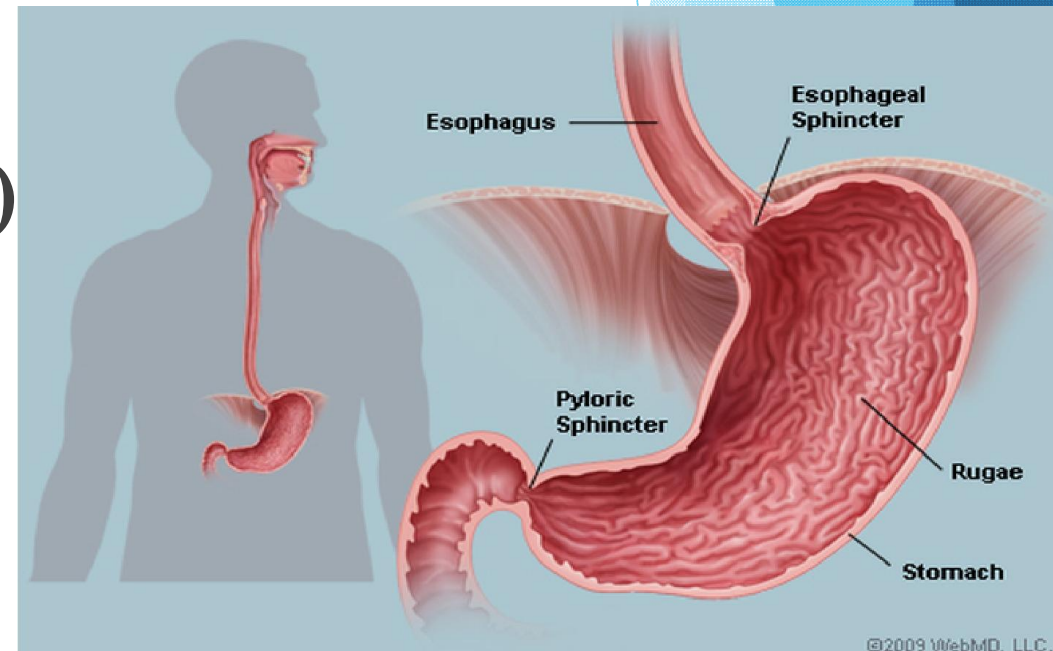
- ▶ 1. *Creșterea motilității*-----**acetilcolina, gastrina**
- ▶ 2. *Reducerea motilității*-----**noradrenalina, neurotensina, secretina.**
- ▶ NOTĂ: Controlul motilității se produce prin:
 - cele două *plexuri* (*sistem nervos autonom și sistem aferent visceral*).

Consecințele tulburării motilității gastrice

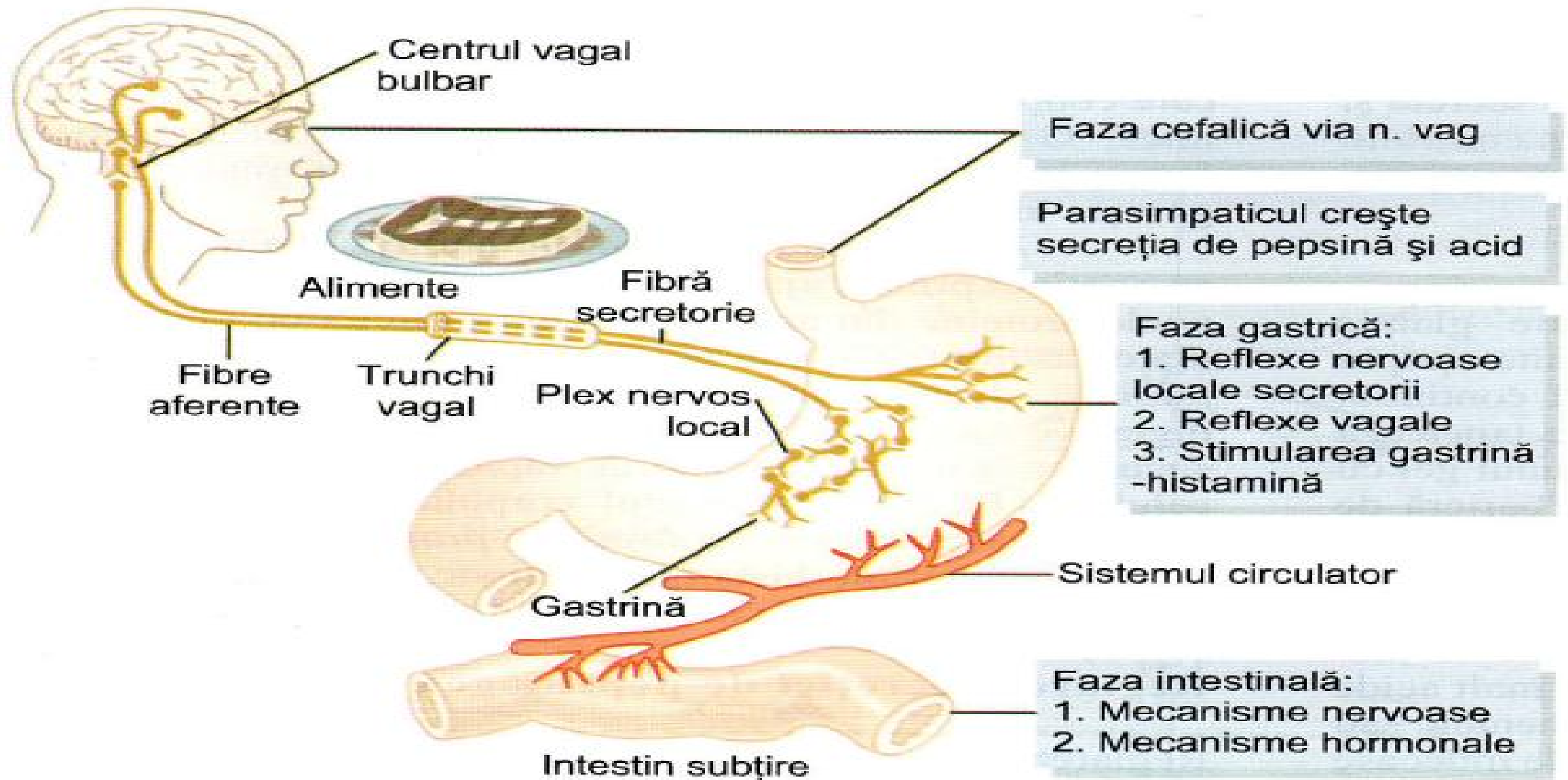
1. Se compromite funcția de rezervor;
2. Se dereglează măcinarea alimentelor (pasajul alimentelor solide în fragmente mari, hiperosmolare în duoden);
3. Crește funcția de evacuare a stomacului;
4. Se compromite digestia proteinelor;
5. Scade funcția de absorbție a apei (diaree).

Reglarea golirii conținutului gastric și duodenal

- ▶ **1. Factori gastrici:** distensia stomacală; gastrina.
- ▶ **2. Factori duodenali:** acizii grași și monogliceridele----scad peristaltismul antral și cresc tonusul piloric,
- ▶ **3. Producții de digestie a grăsimilor---** induc sinteza CCK și GIP-----
reducerea peristaltismului antral.
- ▶ **4. Hiperosmolaritatea** (facilitează eliberarea unui hormon neidentificat)

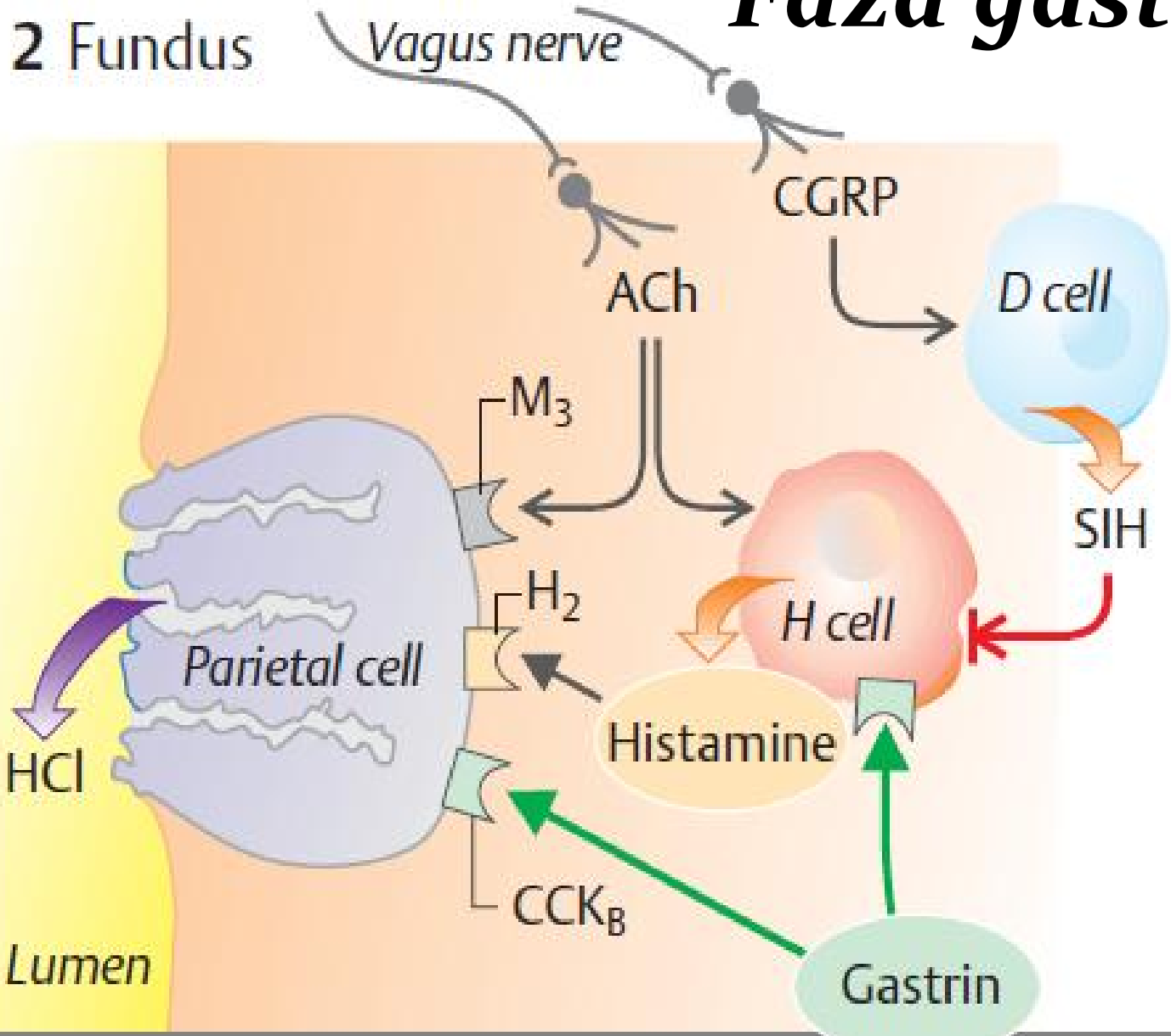


Fazele secreției gastrice și reglarea lor



Faza gastrică

2 Fundus



1. **CGRP**-proteina lincată cu gena calcitoninei , crește secreția somatostatinei de către celulele D ➡ **inhibă secreția HCL**;
2. **CCKb** (colecistochinina)-facilitează cuplarea gastrinei cu receptorul specific de pe celula parietală ➡ **stimulează secreția HCl**;
3. **SIH** (somatostatina inhibitorie a histaminei) ➡ **inhibă secreția histaminei de către celulele H**

3 Antrum

Vagus nerve

Amino acids, etc.

pH < 3

ACh

CGRP

D cell

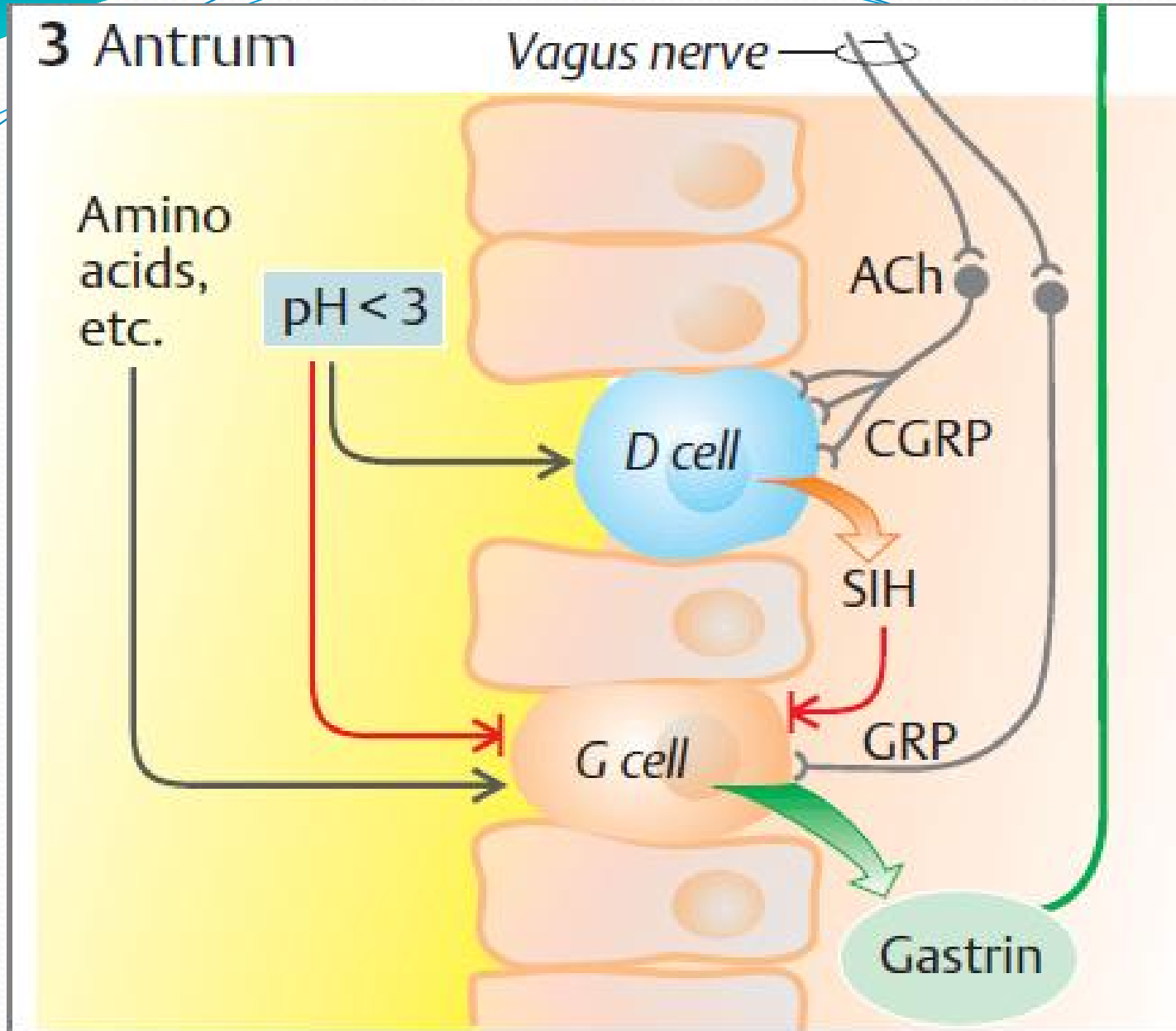
SIH

GRP

G cell

Gastrin

GRP-peptida
stimulatoare
de secreție a
gastrinei

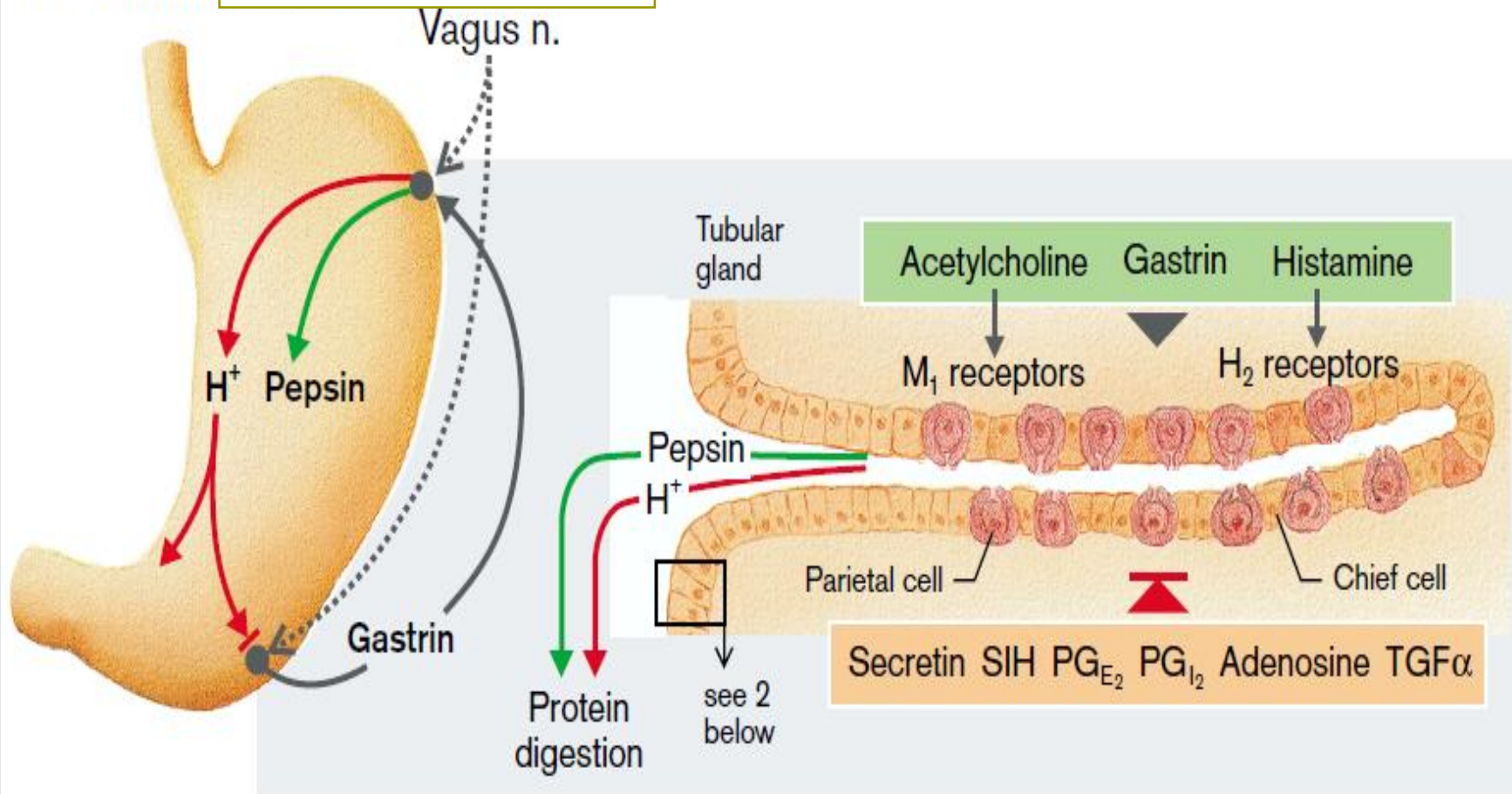


Reglarea secretiei gastrice

A. Gastric Juice Secretion, Mucosal Protection and Risk of Ulcer

1 Formation

1. Formarea sucului gastric



Stimulatori:
Acetilcolina
Gastrina
Histamina
Inhibitori:
Secretina
Somatostatina
Prostaglandine

Tipurile de substanțe secretogoge

1. Producători ai secreției neurocrine (SNV).
2. Producători endocrini
3. Producători paracrini (elaborați în vecinătatea celulelor secretoare).

Mecanismele de acțiune a substanțelor secretogene

Mecanismul 1.

Activarea adenilatciclazei



sinteza AMP-c



activarea proteinkinazelor



fosforilarea diverșilor componenți
alimentari

Mecanismul 2

Activarea fosfolipazei C membranare



activarea fosfatil-inozitolului



mobilizarea Ca din depozite



stimularea transportului transmembranar al Ca

Inhibarea secreției gastrice

▶ **1. Substanțele acide:**

- ▶ -cresc elaborarea secretinei-----inhibă secreția gastrinei;
- ▶ -eliberează bulbogastrona-----inhibă secreția gastrinei.

▶ **2. Acizii grași cu lanț lung**

- ▶ -eliberează colecistokinina (CCK)
- ▶ -eliberează peptidul gastroinhibitor (GIP)---inhibă secreția gastrinei

- ▶ **3. Hipertonia**---- induce sinteza unui hormon necunoscut care inhibă secreția HCl

Secreția gastrică și hiperchlorhidria

CAUZE

- cofeină
- etanol
- săruri de calciu
- aminoacizi → sporesc producerea de gastrină
- Sindromul Zollinger-Ellison → hiper gastrinemia → hiperstimularea gastrică → Hipersecreție a sucului gastric
- creșterea numărului de celulele parietale

ALTE CAUZE ALE HIPERSECREȚIEI DE HCl

hiperpepsinogenemia (pepsina 1 este cea mai agresivă și are cea mai mare activitate mucolitică, ea constituie un marker genetic cu transmitere autosomal dominantă)

hipergastrinemia (de ex., în sindromul Zollinger-Ellison)

hipertonusul vagal asociat cu debitul bazal foarte crescut de HCl

creșterea numărului de celule parietale (mecanism genetic autosomal dominant)

sensibilitatea crescută a celulelor parietale (față de gastrină sau stimuli vagali)

dereglarea concordanței dintre secreția sucului gastric acid și a conținutului duodenal alcalin.

dereglarea compoziției învelișului mucos al epiteliului stomacal
(micșorarea conținutului de mucoglicoproteide care contribuie la procesele reparatorie în mucoasă)

Proprietățile acidului clorhidric

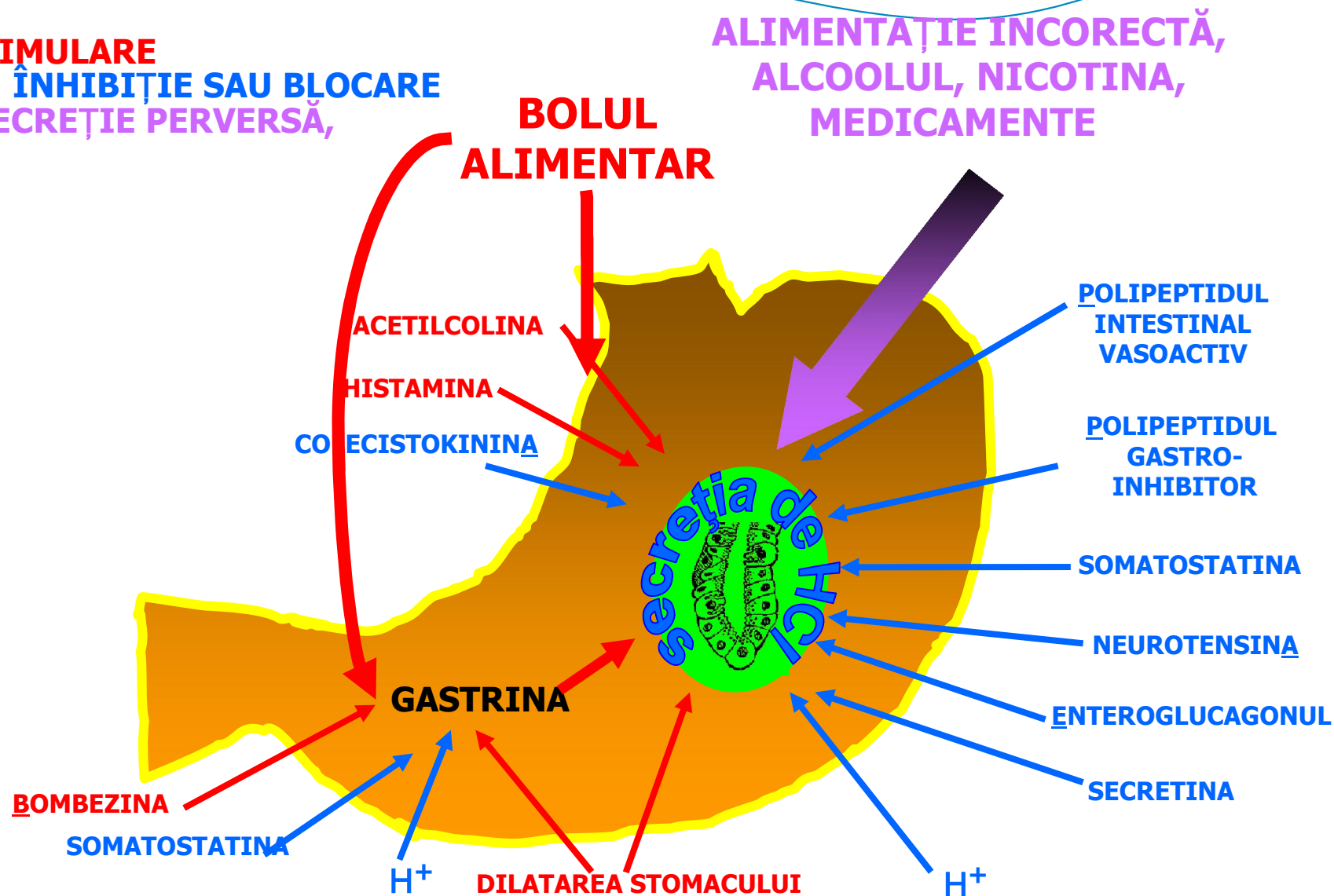
- ▶ 1. Activează pepsinogenul
- ▶ 2. Optimizează PH-ul pentru acțiunea pepsinei
- ▶ 3. Labilizează structura proteinelor
- ▶ 4. Efect bactericid
- ▶ 5. Extrage Fe--- din compuși organici

Factorii umorali cu impact asupra secreției gastrice

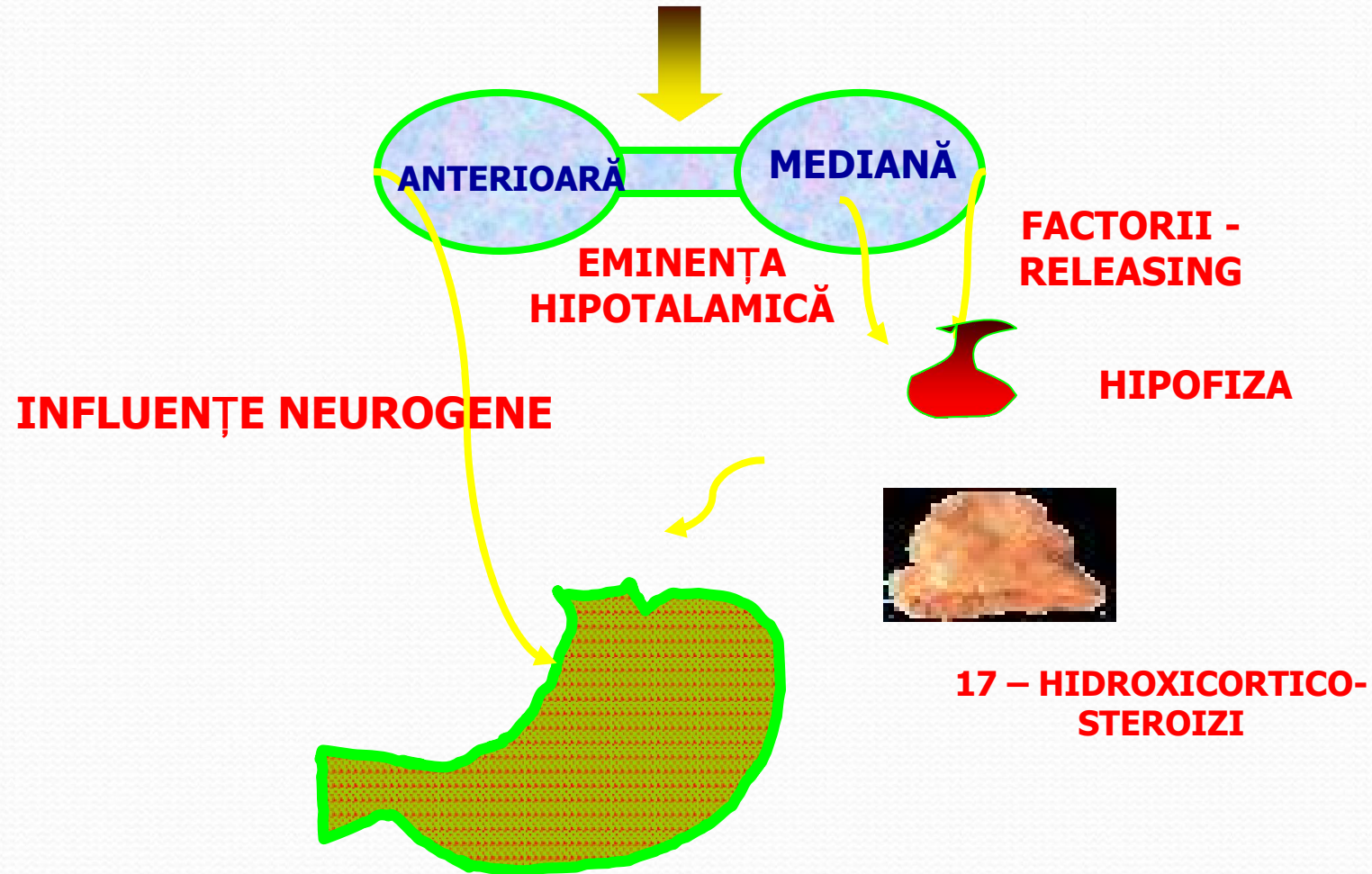
Culoarea roșie – STIMULARE

Culoarea albastră – ÎNHIBIȚIE SAU BLOCARE

Culoarea violetă – SECREȚIE PERVERSĂ,
NE COORDONATĂ



Influența stresului asupra secreției gastrice



**MĂRIREA SECREȚIEI GASTRICE,
CONDIȚII FAVORABILE PENTRU EROZIUNI ȘI ULCERAȚII**

Patogenia hipersecreției gastrice

Excesul de HCl inhibă secreția de gastrină (mecanism de protecție)



piloro-spasm



chimostaza, pirozis, eructații, iar uneori, vome



evacuarea chimului gastric în duoden este realizat în porții mici



digestie intestinală și absorbție excesivă



stimulare insuficientă a peristalticii intestinale de bolul fecal



constipații.

Hiposecreție și hipoaciditate. Anaciditate. Aclorhidria. Ahilia.

Aclorhidrie - absența completă de HCL în sucul gastric, care este asociată cu anaciditate gastrică (pH din stomac devine neutru).

Ahilia- reprezintă absența completă a HCl și enzimelor din sucul gastric.

Aclorhidria se întâlnește în două forme:

a) **aclorhidrie falsă**, ca rezultat al hipersecreției de mucus și bicarbonați, care neutralizează aciditatea sucului gastric.

b) **aclorhidrie adevărată**, care este rezistentă la stimularea de către *histamină, gastrină, insulină* (se observă în distrofii masive de celule parietale, gastritele atrofile, cancer gastric difuz).

Cauzele aclorhidriei:

**modificări atrofice sau degenerative ale mucoasei gastrice
(celulele parietale din glandele fundice)**

forme infiltrative de cancer gastric

avitaminoze

anemii

interventii chirurgicale pe stomac

afectiuni ale ficatului.

Consecintele aclorhidriei

colonizarea excesivă a tractului gastro-intestinal de floră bacteriană



intensifică fermentarea



tulburări dispeptice



accelerarea evacuării chimului gastric



irita mucoasa intestinală și intensifica peristaltismul



maldigestie și malabsorbție

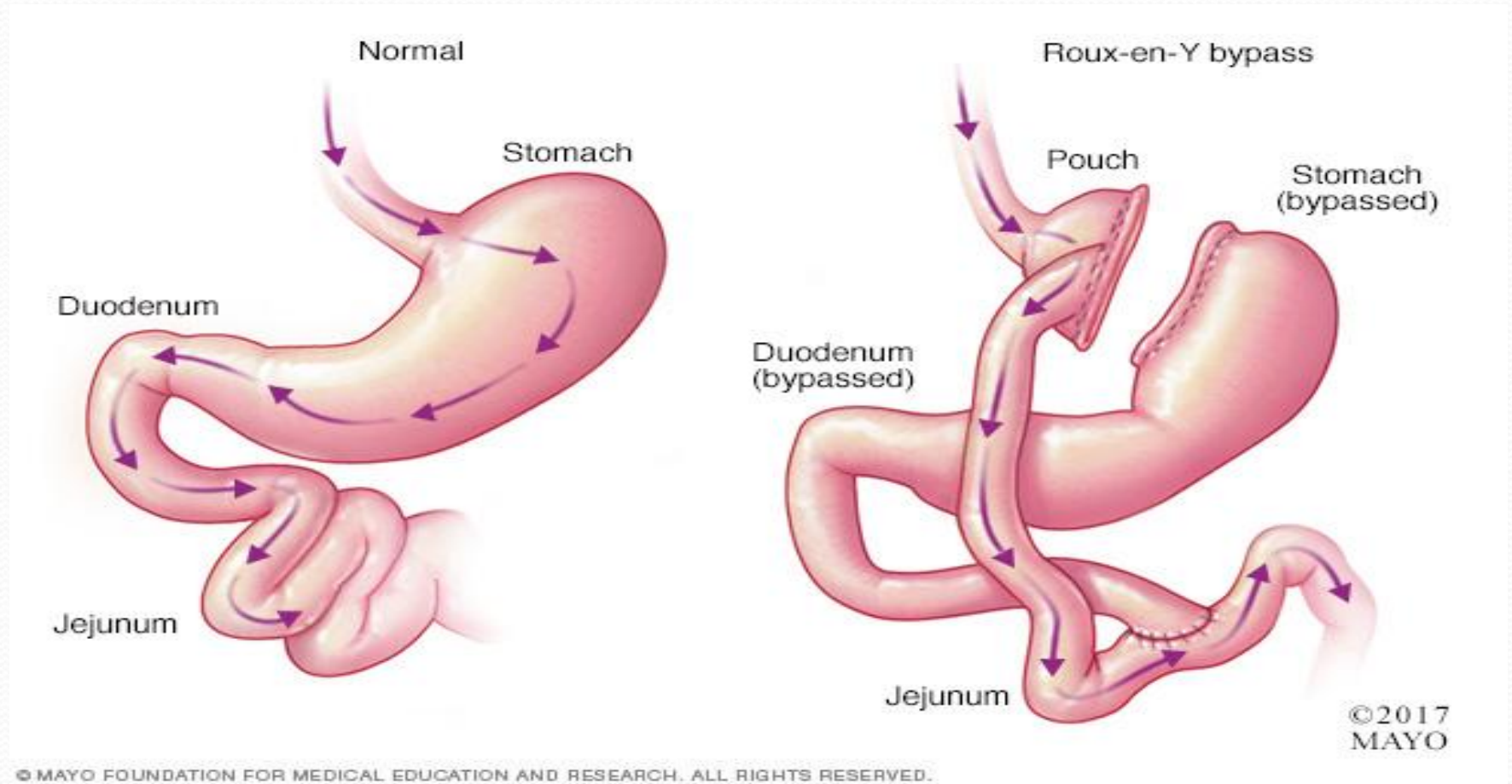
Tulburările metabolice carențiale în gastropatii

1. *Denutriția* (reducerea aportului caloric);
2. *Steatorea* (micelizarea inadecvată a lipidelor ingerate;
3. *Anemia feriprivă* (malabsorbția fierului în ahlorhidrie)
4. *Anemia megaloblastică B-12 deficitară* (scăderea secreției factorului intrinsec și prin colonizarea bacteriană);
5. *Osteopatia postgastrectomie* (deficitul vit.D)

Sindromul postalimentar precoce (Dumping)

complex de simptome digestive și extradigestive, ce survin postprandial ca rezultat al golirii rapide a stomacului și al unui tranzit intestinal accelerat

Cauza:
Gastrectomia
parțială



Sindromul postalimentar precoce (Dumping)

Patogenia: Dereglarea funcției pilorice



evacuarea rapidă a alimentelor în segmentul
jejunal proxim



declanșarea unui șir de reflexe cardiovasculare,
vasomotorii și gastrointestinale.

Consecințe Dumping Sindrom:

1. Filtrarea rapidă prin osmoză a lichidului intravascular în lumenul intestinal
2. Hipovolemie cu hipotensiune și tahicardie
3. Hemoconcentrație.
4. Vomă
5. Diaree

Vomă

Vărsăturile sau voma sunt expulzările violente și spastice a conținutului stomacal pe gură.

Prezintă mecanism de apărare, deși poate fi relaționată și cu alte patologii: digestive, cerebrale, etc.

Factorii care stimulează centrul vomei

Impulsurile de la chemoreceptori (ventricolul IV)

Agoniștii dopaminergici (apomorfina)

Glicozidele digitale

Nicotina

Enterotoxinele stafilococice

Hipoxie

Uremie



Activarea centrului vomei

Cauze:

Supradestensia gastrică sau leziunea mucoasei gastrice(alcoolul)

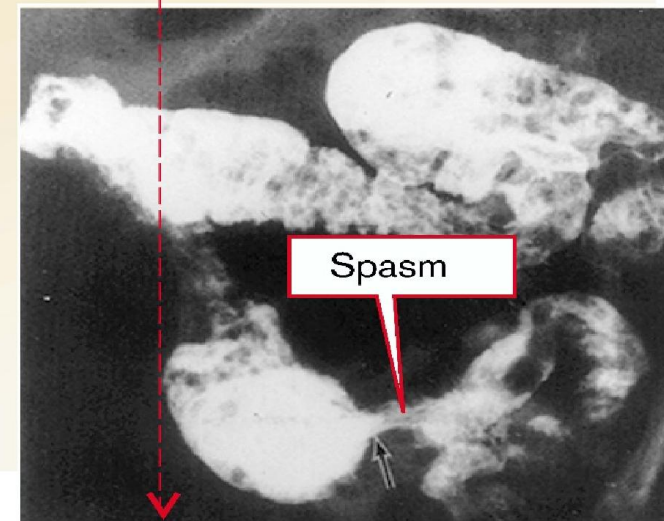
Întârzierea evacuării conținutului gastric (stenoza pilorică, tumora)

Supradestensia și inflamația peritoneului, cailor biliare, pancreasului și intestinului.

Obstrucția intestinală în boala Hirschsprung sau megacolon (spasm persistent al segmentului de colon afectat, din cauza capacității de relaxare receptivă.

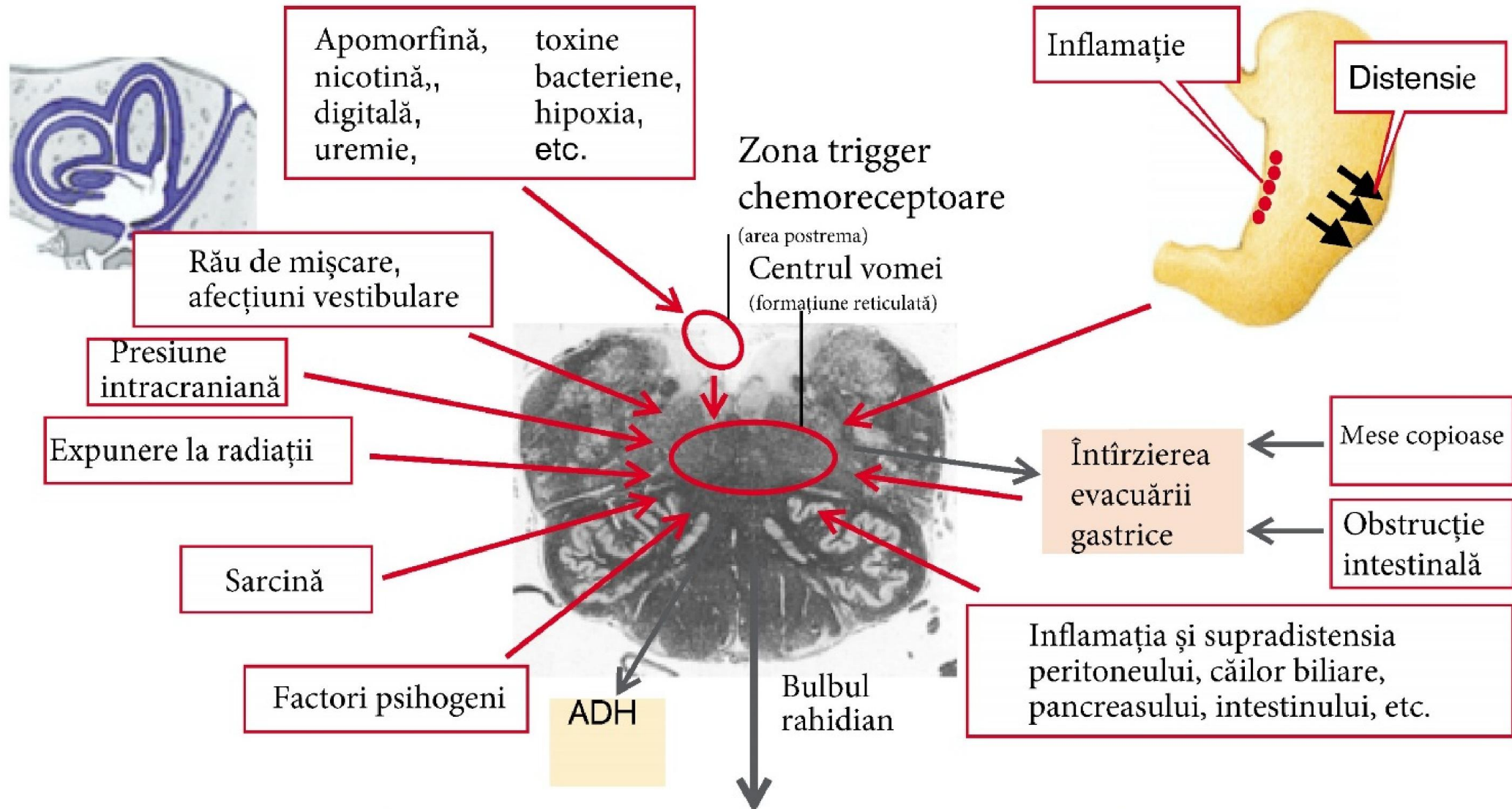
Pseudo - obstrucție

Aproape de regiunea anală



Megacolon (aici: boala Hirschsprung)

Alte cauze a vomei



Manifestările clinice asociate vomei

Localizarea apropiată a centrului vomei de centrii – respirator, vasomotor, defecației, salivației; de nucleii vestibulari determină:

Tahipnee

Tahicardie

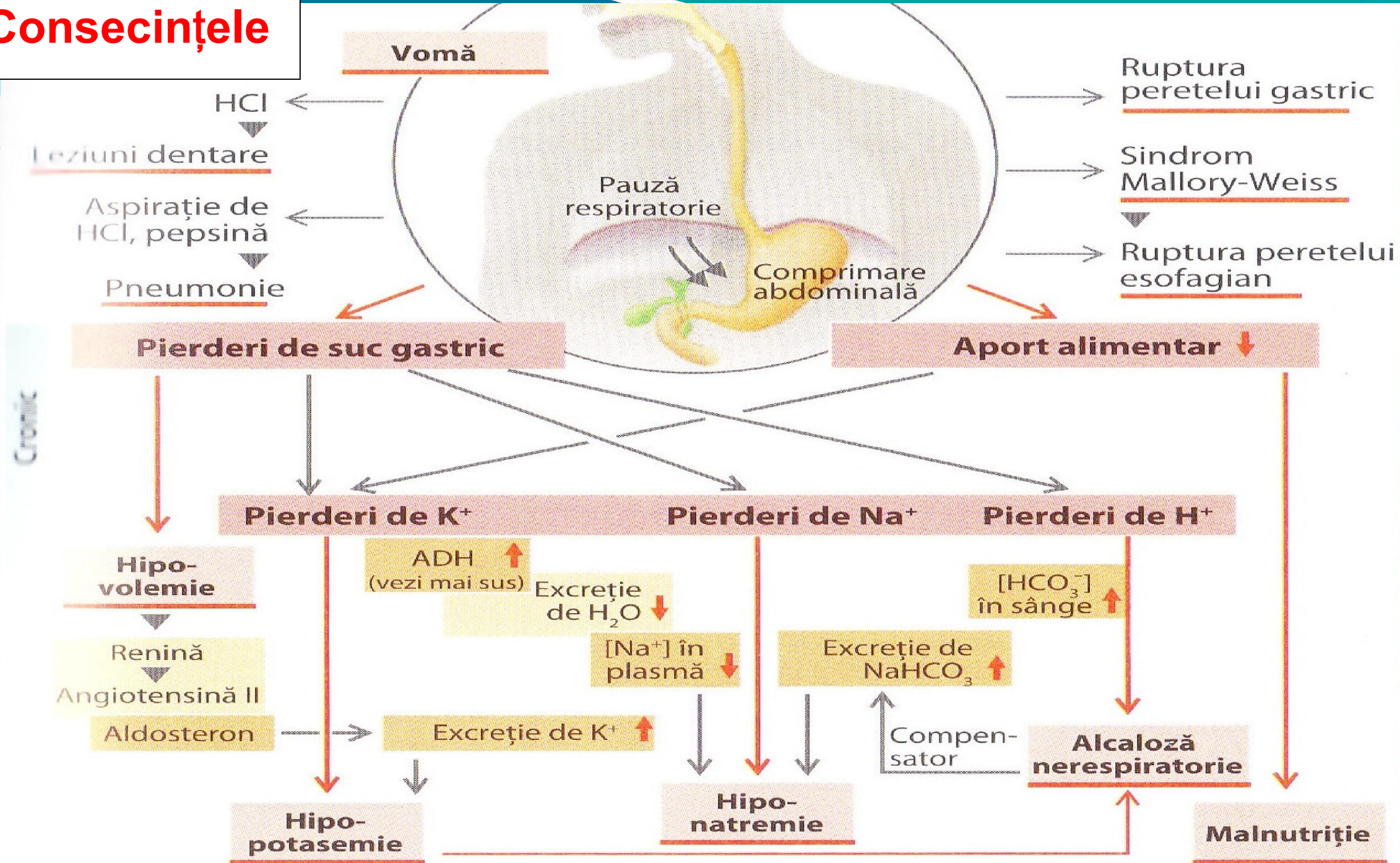
Hipersalivație

Transpirație

Paloare

Voma de cele mai multe ori este precedată de senzație de greață
(simptom declanșat *prin: presiunea crescută asupra stomacului și duodenului*)

Consecințele



Boala ulceroasă

prezintă o patologie cronică, caracterizată prin apariția unui defect al mucoasei în urma autodigestiei mucoasei de către pepsina proprie în prezența HCl ca consecință a dezechilibrului dintre factorii care agresează mucoasa și factorii protectivi.



2. Protecția mucoasei

Película de mucus

Lumen gastric

Mucus

Surface epithelium

Pepsina

H^+

Secretia HCO_3^-

pH 1

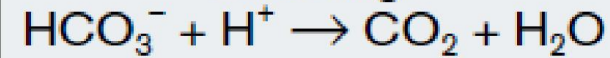
pH 3 pH 7

Prostaglandins

HCO_3^-

tamponare

Buffering:



EGF
(in saliva)

Bariera epitelială

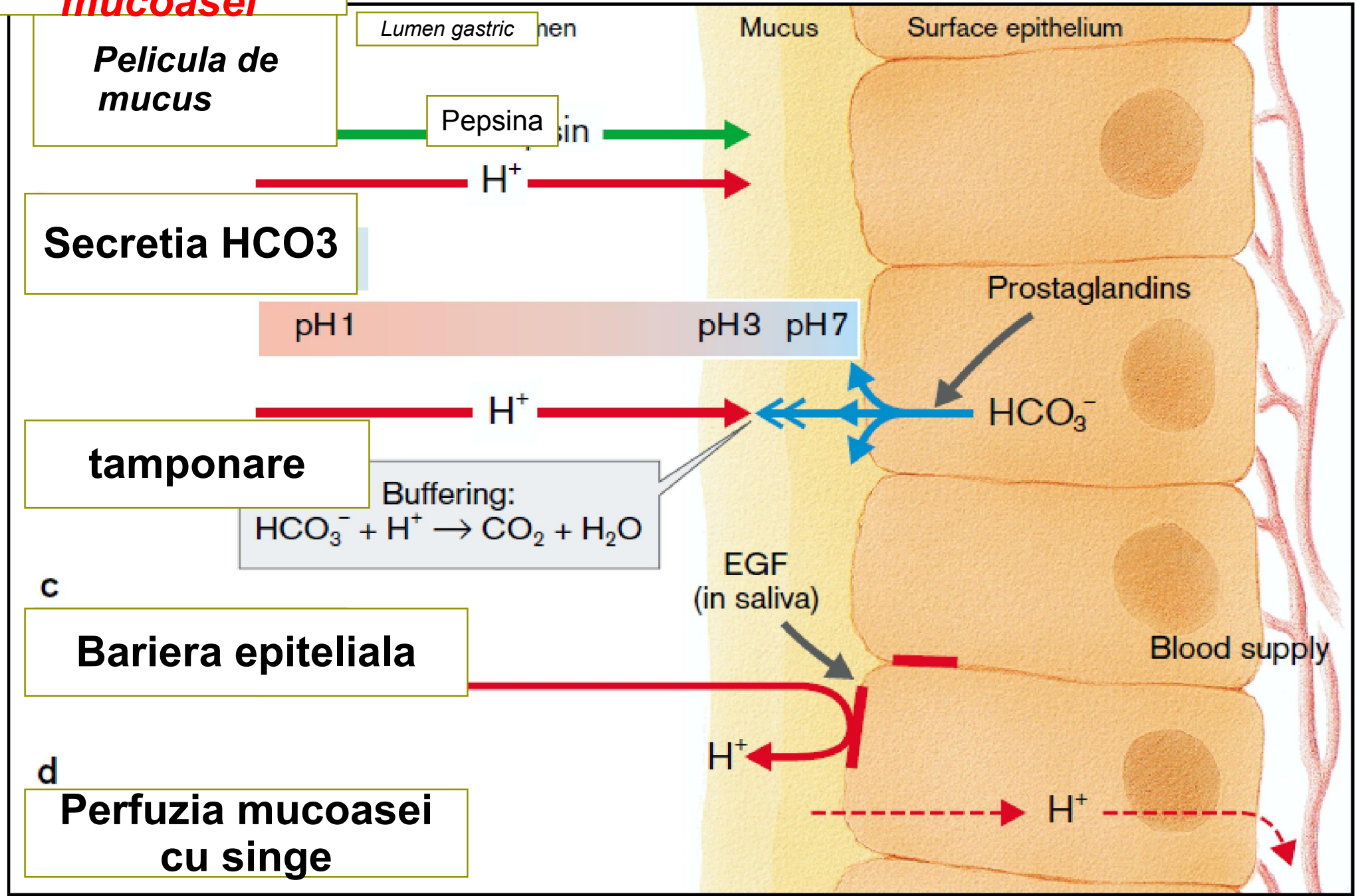
Blood supply

H^+

H^+

d

**Perfuzia mucoasei
cu sânge**



Prima linie de protecție - stratul neactiv de mucus și bicarbonați ce aderă la membrana apicală a celulelor epiteliale, are o grosime de 0,2-0,5 mm și acoperă cca 98% din suprafața internă a stomacului și duodenului.

Sinteza de mucus este stimulată local de prostaglandinele de tip E, de colecistokinină și secretină și de inervația colinergică

A doua linie de protecție gastrică - secreția continuă a anionilor de HCO_3^- , asigurând astfel la acest nivel un pH 7 (comparativ cu pH 2 în lumenul stomacului) și 5 la suprafața stratului de mucus.

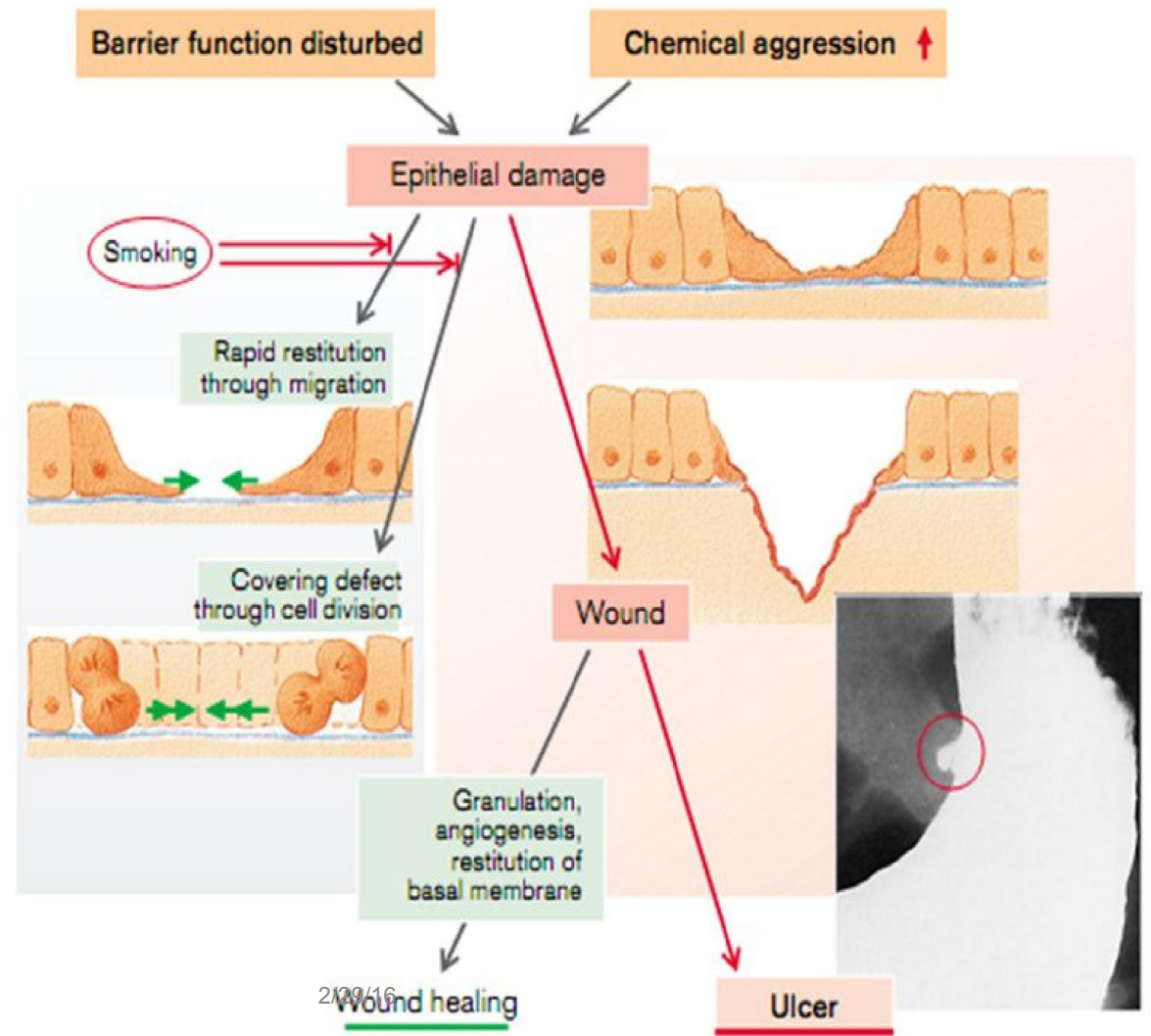
Stimularea nervoasă a secreției de bicarbonat se face prin stimul vagal, iar local prin prostaglandina E_2 și polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP).

A treia linie de protecție - este asigurată de către patul microcirculator sanguin.

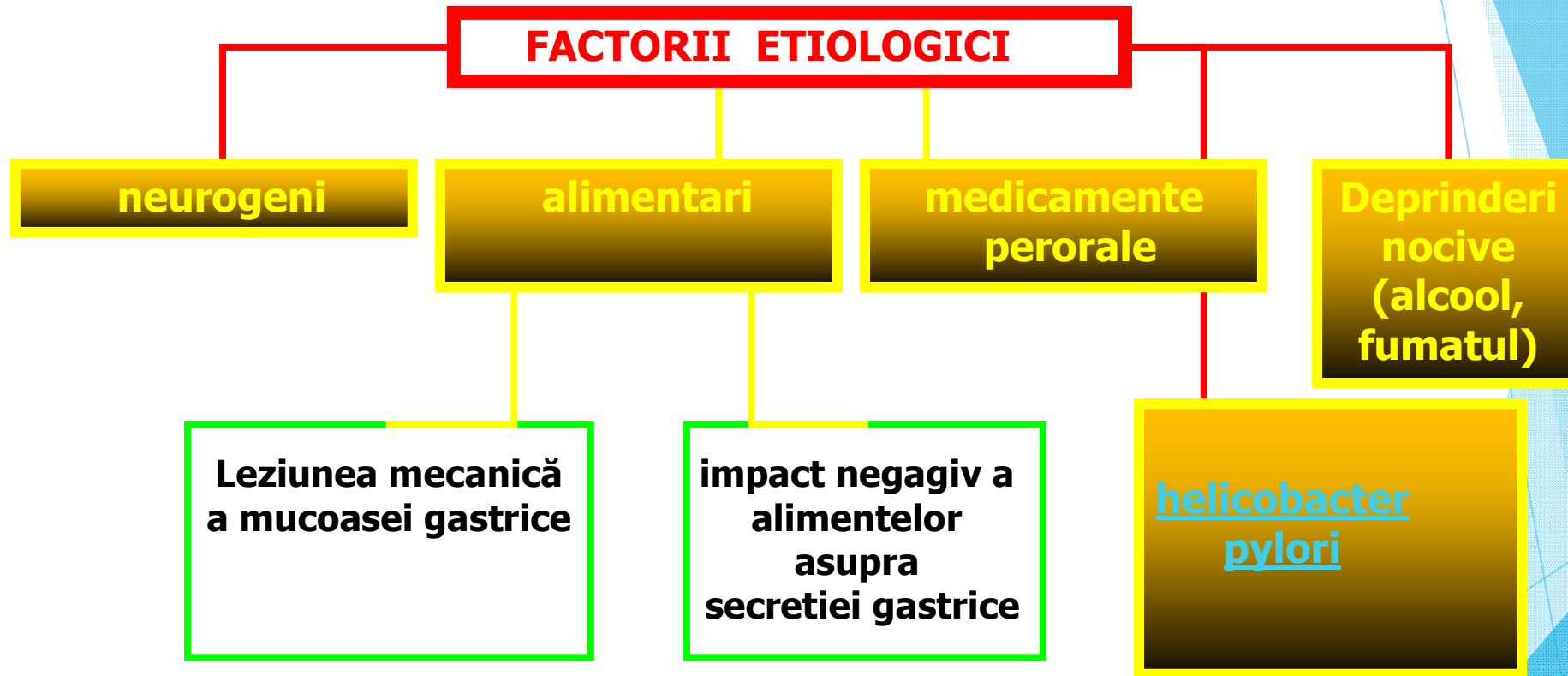
Perfuzia sanguină aprovizionează celulele epiteliale cu apă, oxigen, substanțe nutritive și regenerarea sistemelor tampon, fără de care celulele n-ar fi în stare să secrete HCO_3^- și mucus

Mecanismele de reparare a defectelor epiteliale

1. Aplatizarea celulelor epiteliale adiacente defectului;
2. Migrarea celulelor epiteliale de-a lungul membranei bazale;
3. Proliferarea celulară sub acțiunea factorilor de creștere (TGF, IGF) și a gastrinei;
4. Revascularizarea (angiogeneza),
5. Regenerarea matricei extracelulare.
6. Epitelizarea



Factorii etiologice ai bolii ulceroase



Riscul de ulceratie

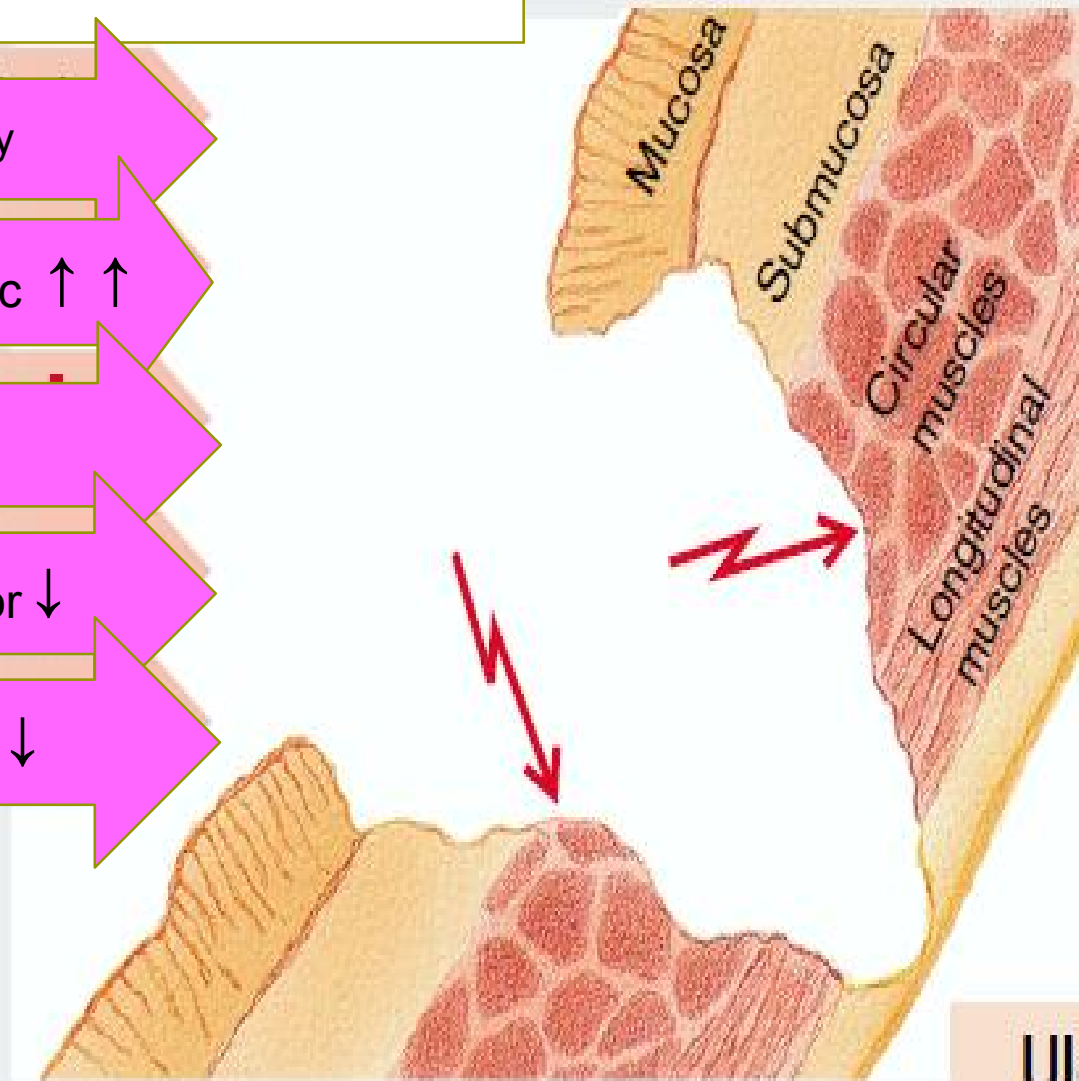
Helicobacter pylory

Secretia sucului gastric ↑ ↑

Secretia HCO_3 ↓

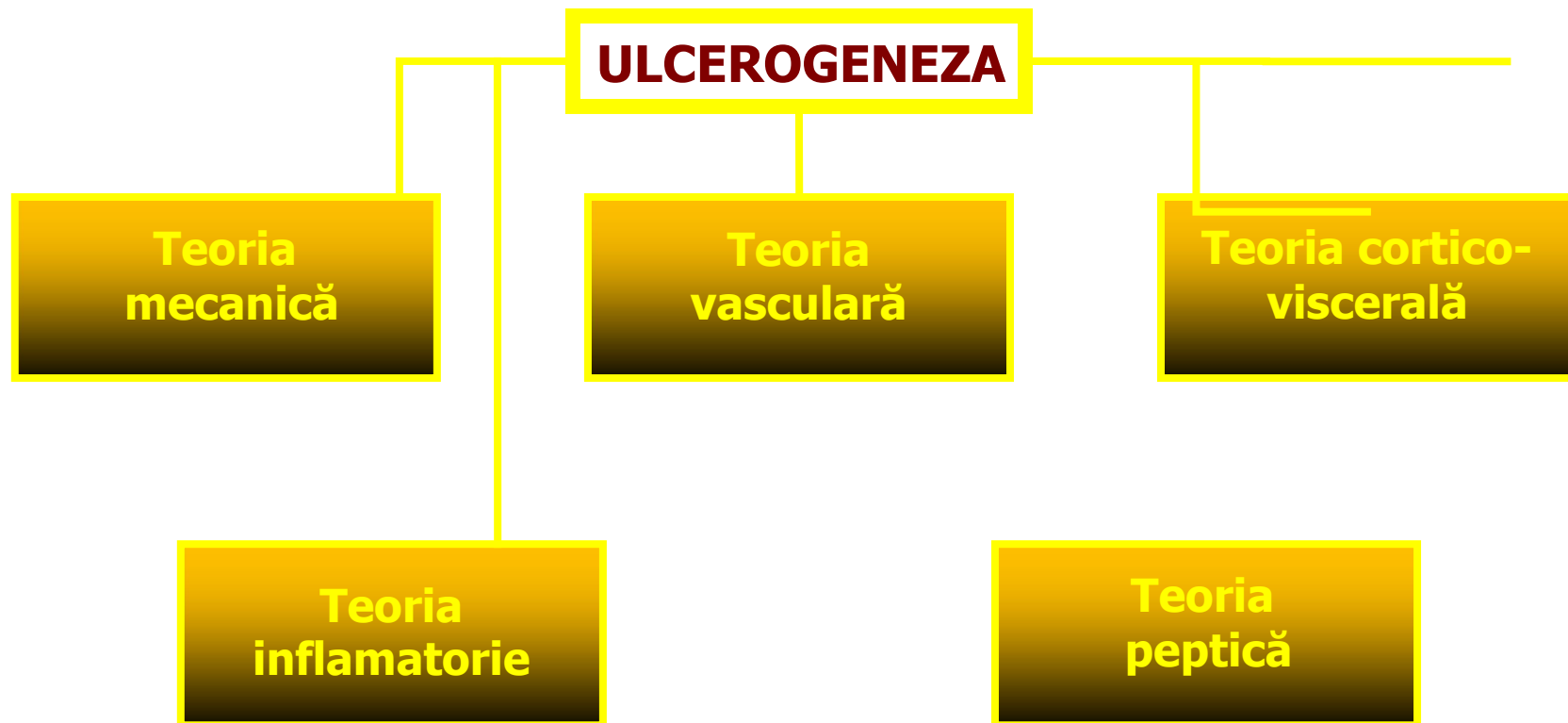
Mitogeneza celulelor ↓

Perfuzia sangvina ↓

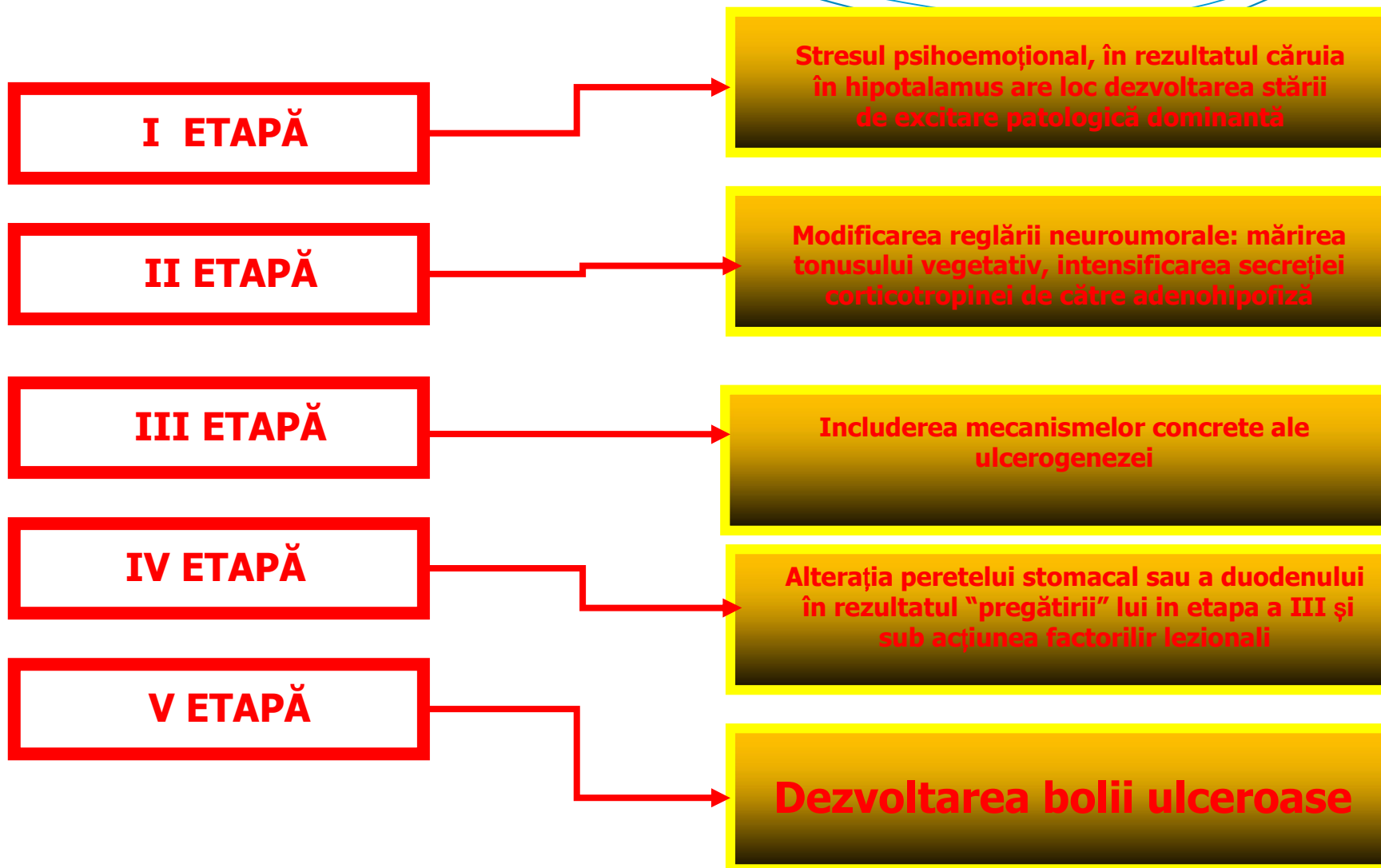


Ulcer

Teoriile ulcerogenezei



Patogenia generală a bolii ulceroase



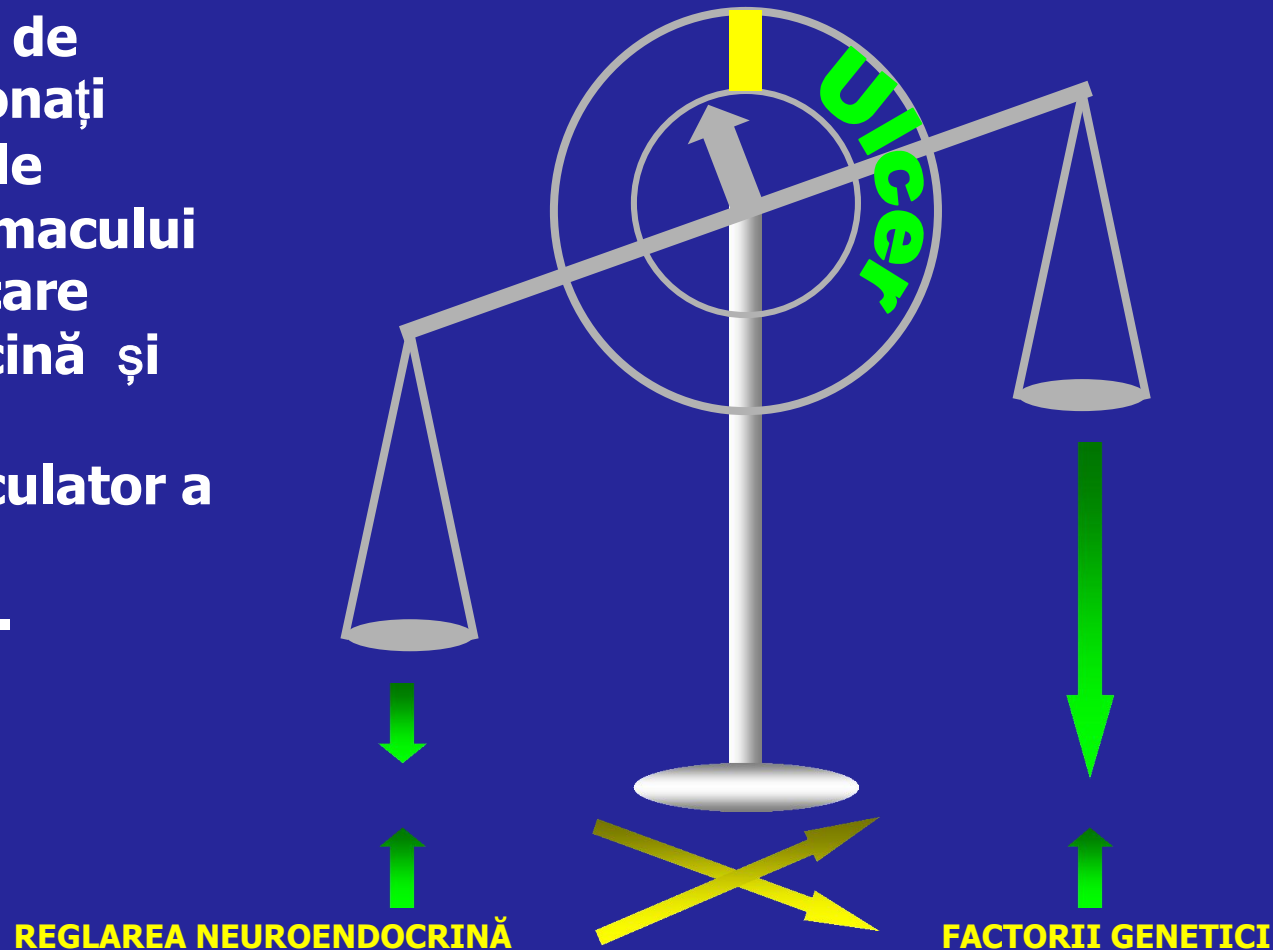
Corelația factorilor patogenetici și sanogenetici în mecanismele ulcerogenezei

FACTORII PROTECTIVI:

- a. stratul neactiv de mucus și bicarbonați
- b. stratul de celule epiteliale ale stomacului și de enterocite care produc activ mucină și bicarbonați
- c. patul microcirculator a mucoasei gastroduodenale.

FACTORII AGRESIVI:

- a. hipersecreția clorhidroptică
- b. *Helicobacter pylori*
- c. factori condițional agresivi: lipaza și bila, preparate antiinflamatoare nesteroidice, steroide, etanolul, nicotina etc



Factorii patogenetici locali ai ulcerogenezei

INTENSIFICAREA INFLUENȚELOR
COLINERGICE,
ELABORAREA HISTAMINEI,
INFLUENȚA GLUCOCORTICOIZILOR

DEREGLĂRI LOCALE ALE
MICROCIRCULAȚIEI
ȘI MICȘORAREA
CAPACITĂȚII
DE REGENERARE

DEREGLAREA SECREȚIEI
MUCUSULUI PROTECTOR

ULCER

MUCUSUL GASTRIC

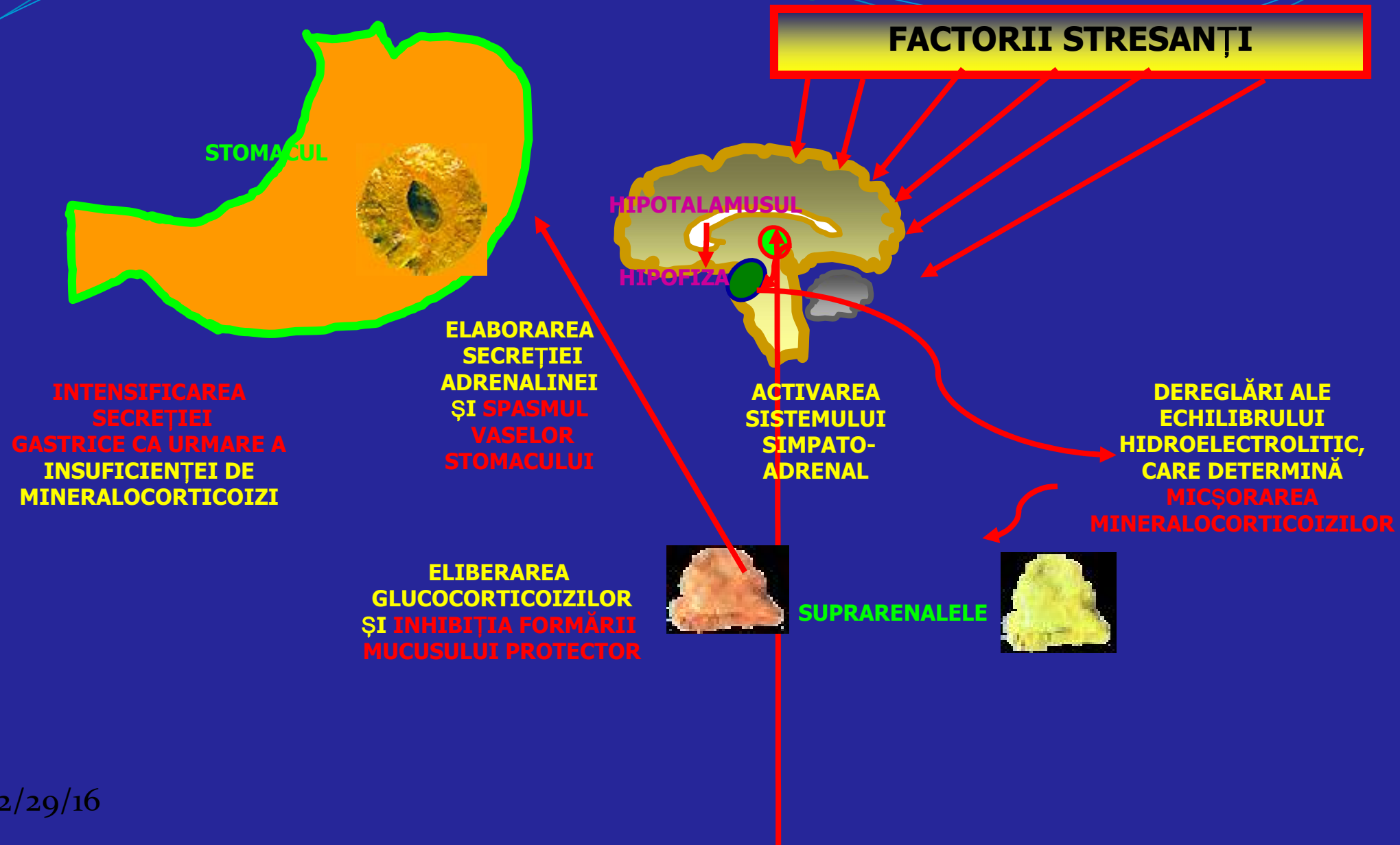
INTENSIFICAREA
ACIDITĂȚII
ȘI ELABORĂRII
PEPSINEI

MĂRIREA
SECREȚIEI
GASTRINEI

REFLUXUL DUODENO-GASTRAL

INTENSIFICAREA MOTORICII
GASTRICE

Rolul dereglărilor neuroumorale în patogenia Ulcerului gastric



Rolul antiinflamatoarelor nesteroidice (AINS) in constituirea ulcerului

1. AINS



inhibă ciclooxygenaza



blochează sinteza prostaglandinelor



scade secreția de HCO_3 și stopează inhibarea secreției HCl



deminuarea protecției mucoasei gastrice

2.AINS



inhibă agregarea plachetară,



*crește riscul hemoragiei la
nivelul ulcerului.*

Ulcer de stres

Cauze:

- 1. Alterarea fluxului sanguin (hipoxia mucoasei gastrice);*
- 2. Creșterea concentrației plasmatice de cortizol;*
- 3. Creșterea secreției de gastrină și pepsinogen;*
- 4. Obiceiuri nesănatoase, asociate stresului (fumatul, ingerarea de AINS, alcool.*

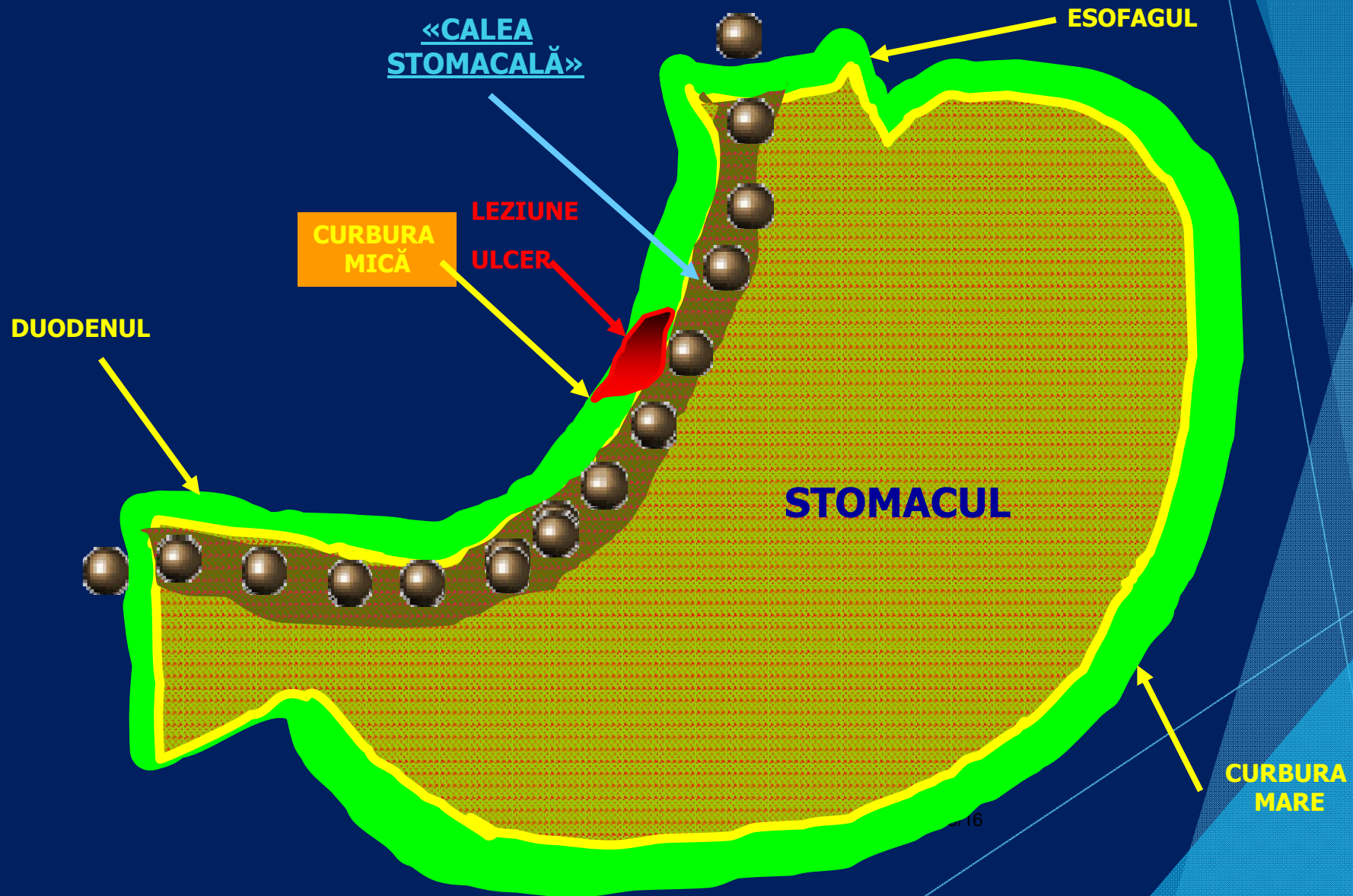
Cauze rare ale ulcerului

1. Tumorile, care secretă autonom gastrina

(gastrinom, sindromul Zollinger-Ellison);

***2 .Mastocitoza sistemică sau bazofilă
(concentrație plasmatică elevată a
histaminei).***

«Calea stomacală»

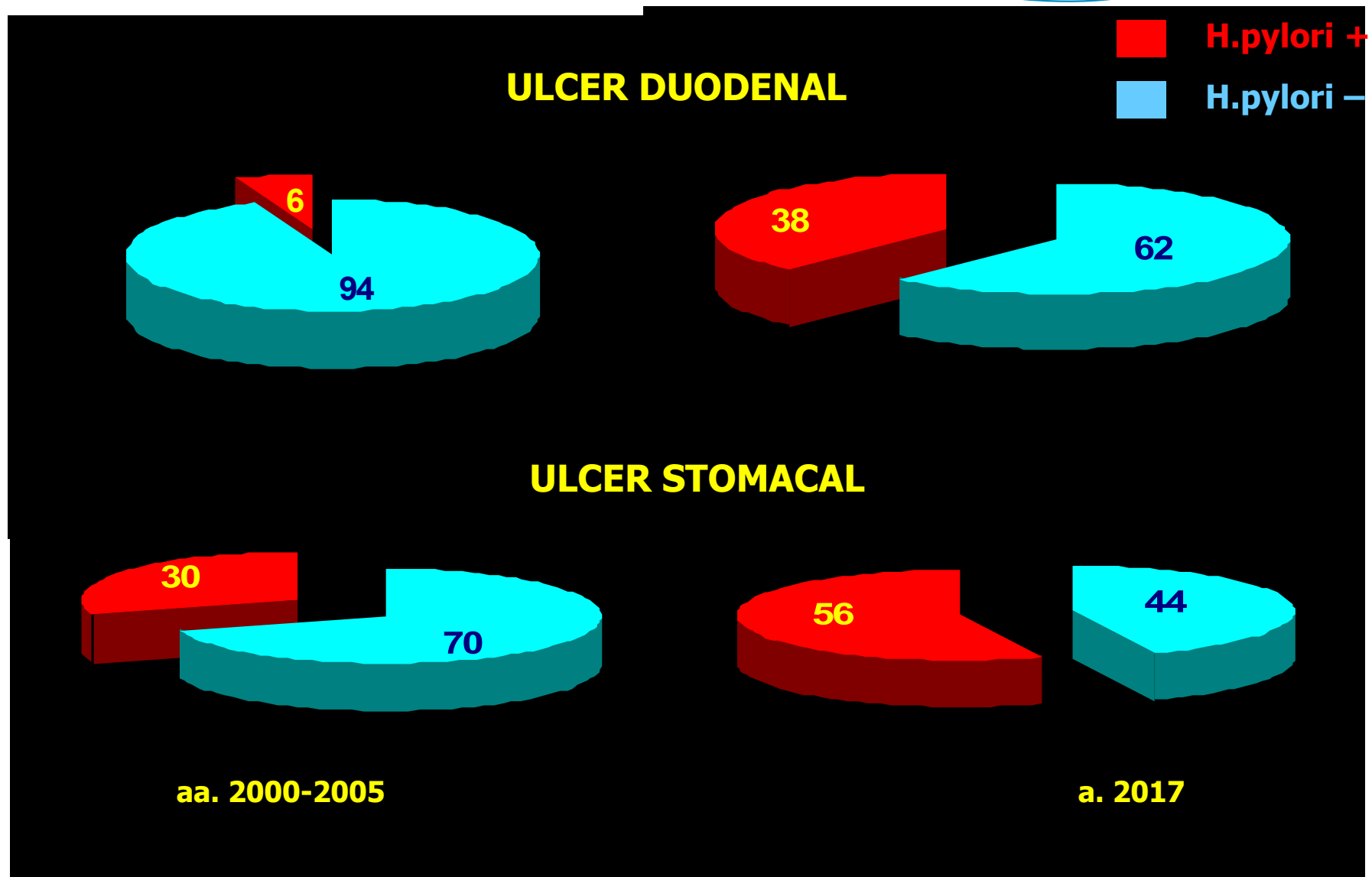


Helicobacter Pylori

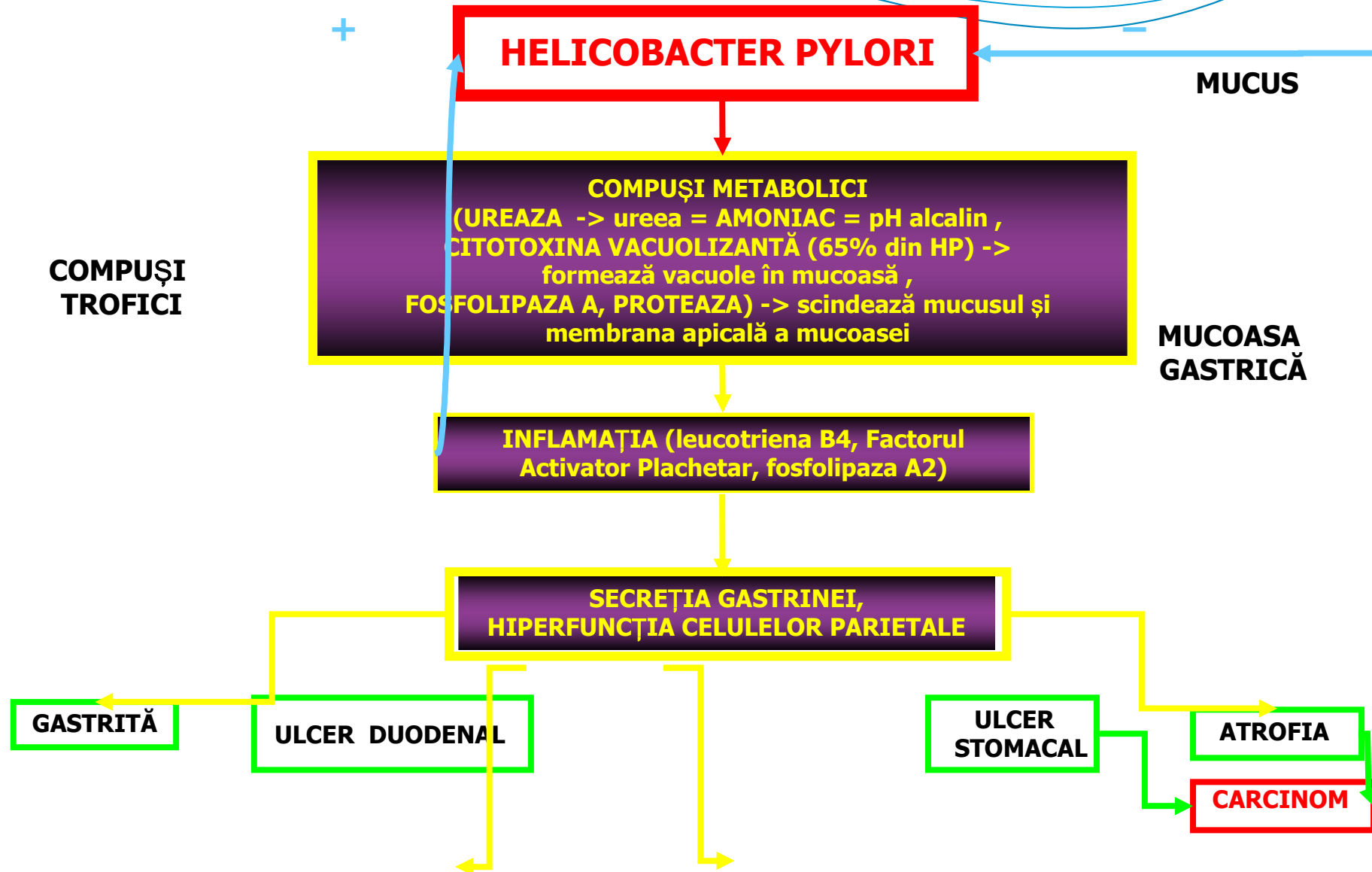
- Bacteria este gram negativă spiralată localizată în stomac sub stratul de mucus în jurul criptelor gastrice și între celulele epiteliale.
- Lungimea bacteriei este de 2-3 microni, iar diametrul de 0,5 microni.
- Are un bogat echipament enzimatic. Enzimele sunt: ureeaza, catalaza, proteaza, mucinaza.



Răspândirea infecției *Helicobacter pylori* la pacienții cu ulcer gastric și duodenal (în %)



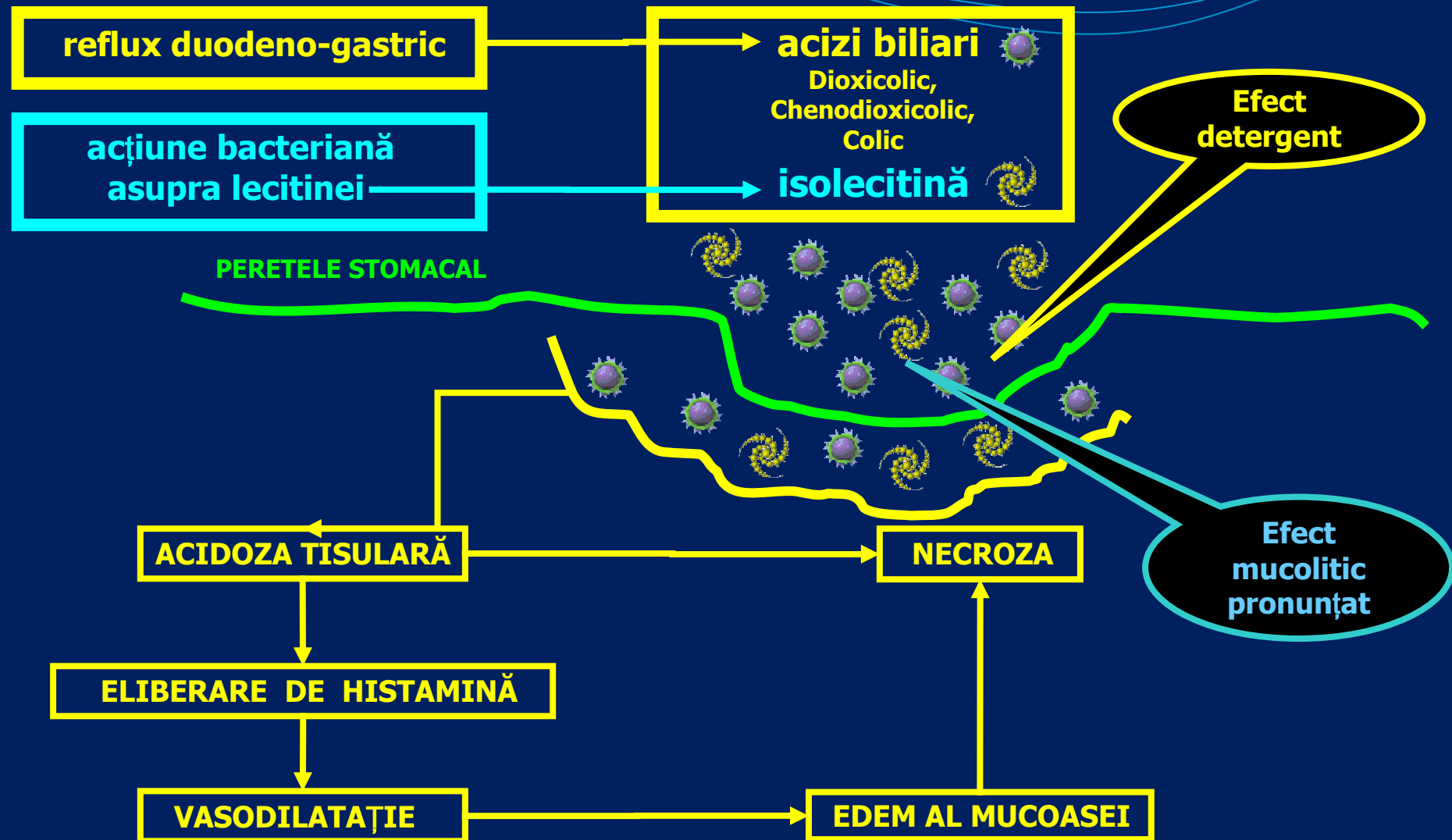
Acțiunea patogenă a *Helicobacter Pylori* M. Blaser)



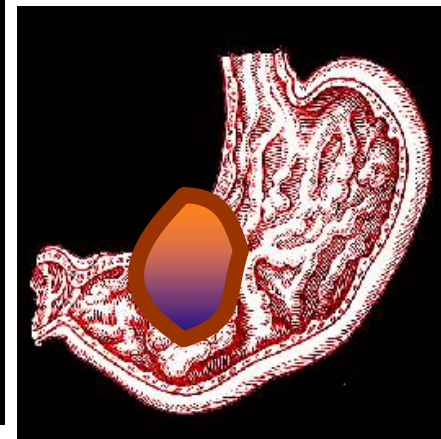
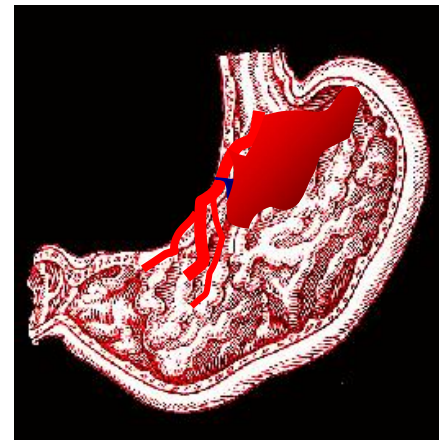
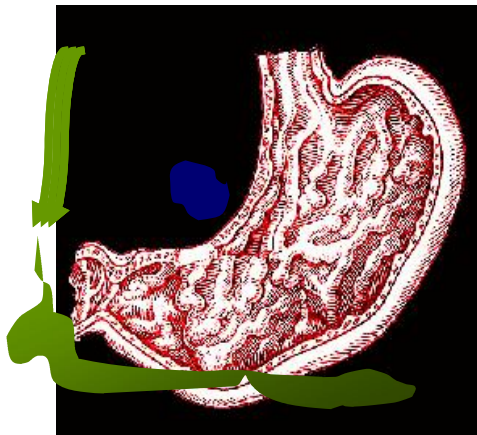
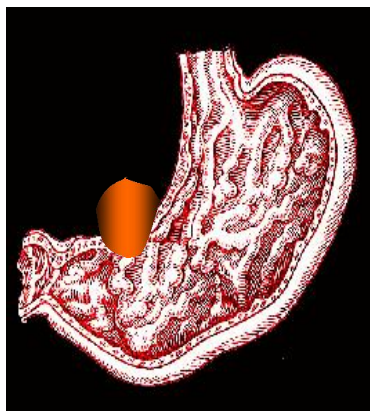
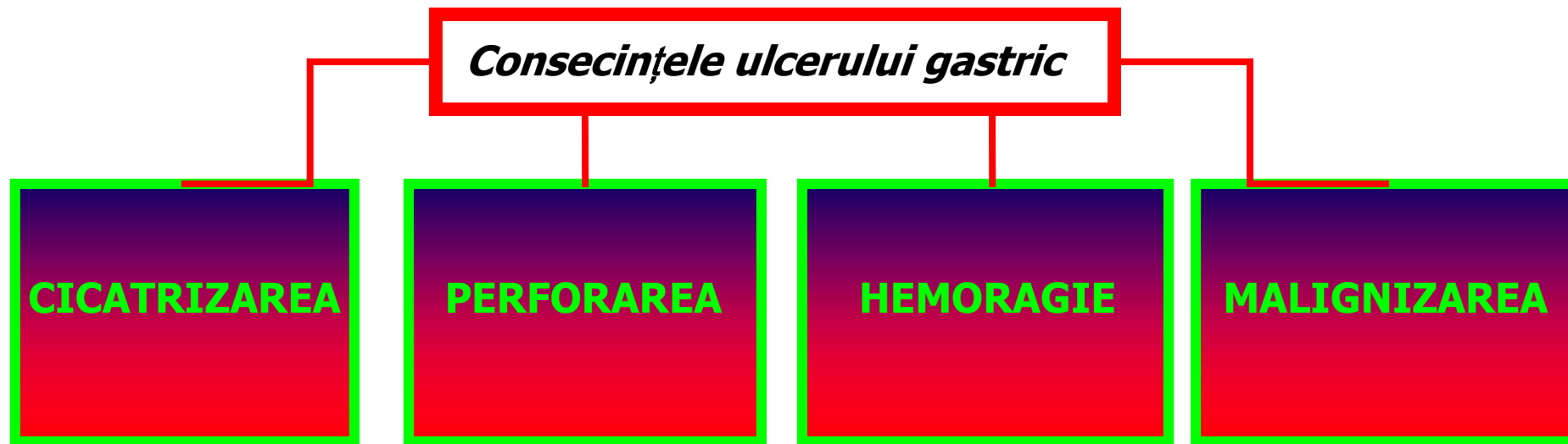
Mecanismele de acțiune a Helicobacter pilori (HP)

- 1. Ureaza HP scindează urea care se elimină prin mucoasa gastrică, generând amoniu cu rol inhibitor asupra glicolizei aerobe din celulele mucoasei gastrice (inflamație);**
- 2. Citotoxina vacuolizantă prezentă la 65% din HP duce la vacuolizarea celulelor mucoasei gastrice;**
- 3. Declanșează secreția agresivă clorhidropeptică;**

Acțiunea mucolitică a acizilor biliari și izolecitinei asupra mucoasei gastrice



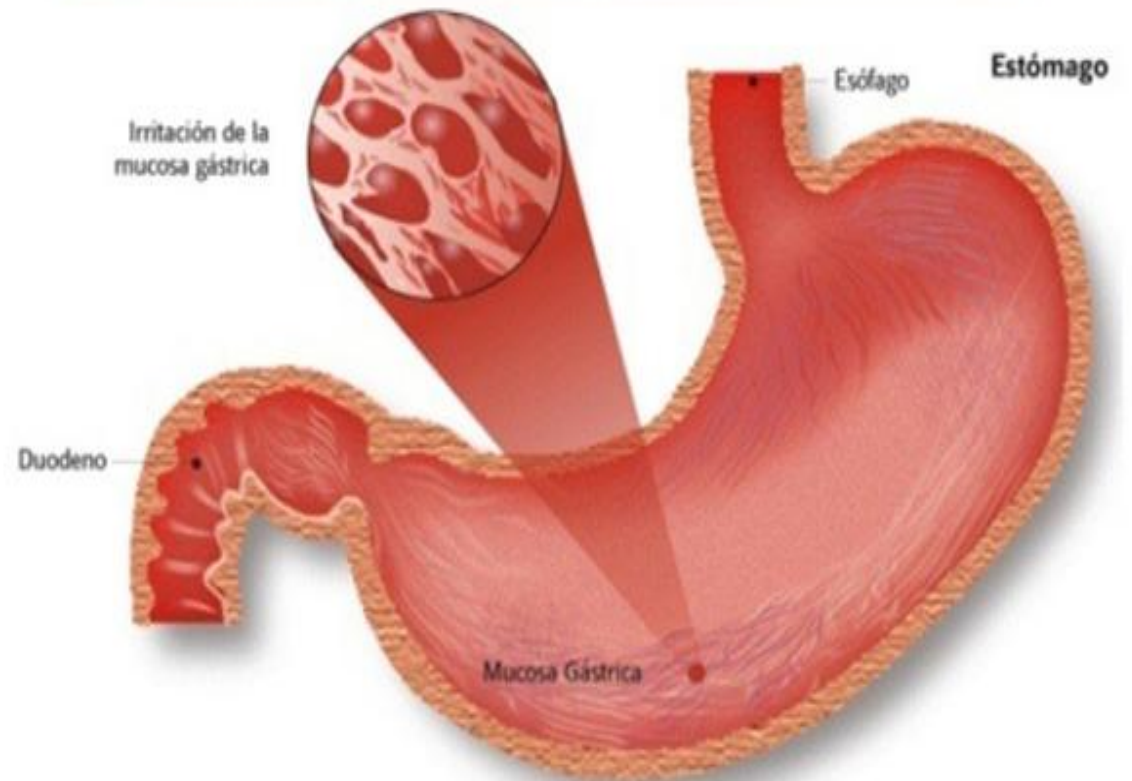
Consecințele ulcerului gastric



Gastropatiile

- Afecțiuni acute sau cronice, difuze sau focale ale mucoasei stomacului
- Deoarece în multe cazuri reacția inflamatorie este absentă, termenul de gastropatii a înlocuit cel de gastrită.

Gastritis



CLASIFICAREA GASTRITELOR

Acute:

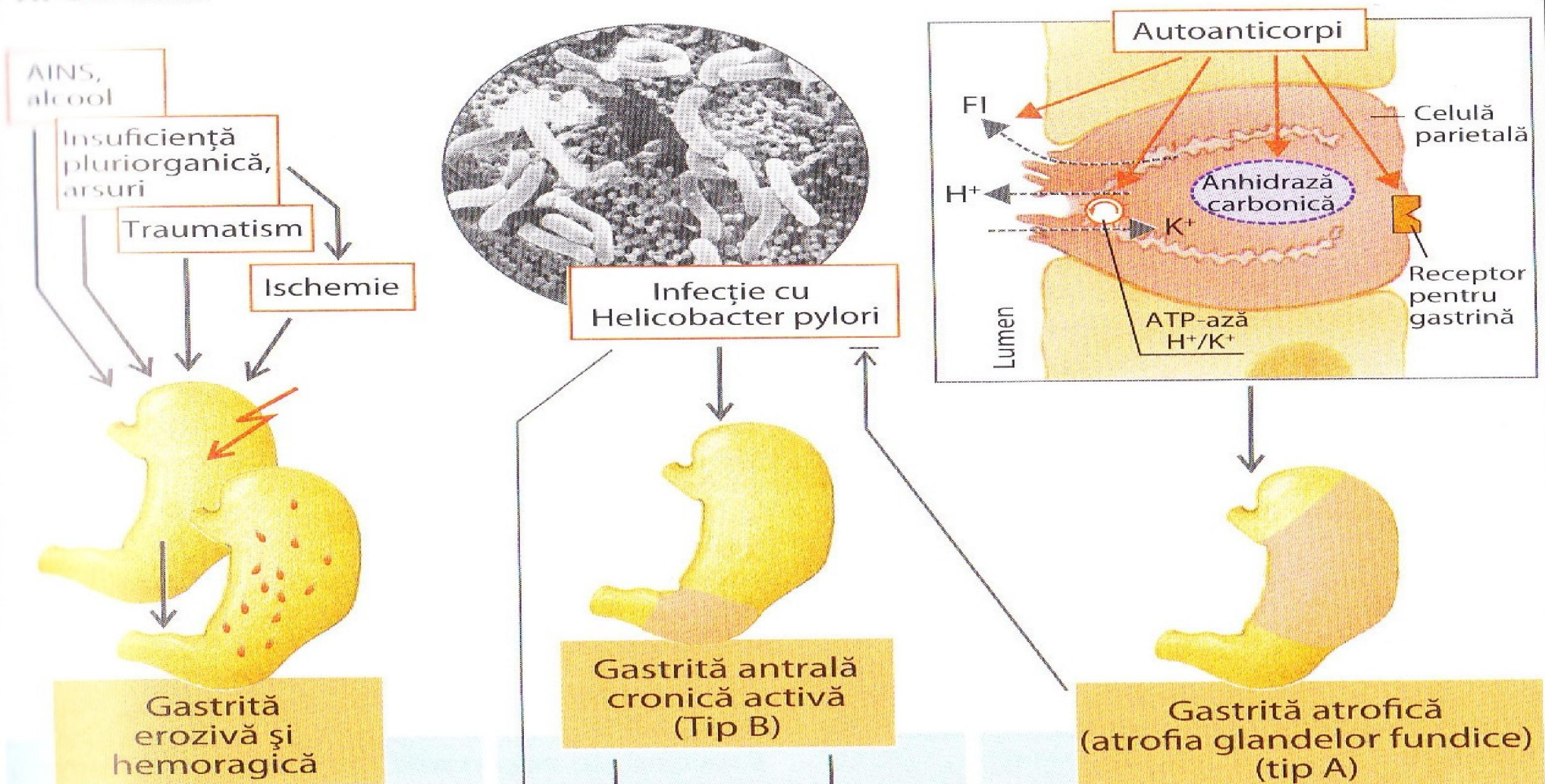
- eroziv-hemoragice;
- flegmonoase;

Cronice:

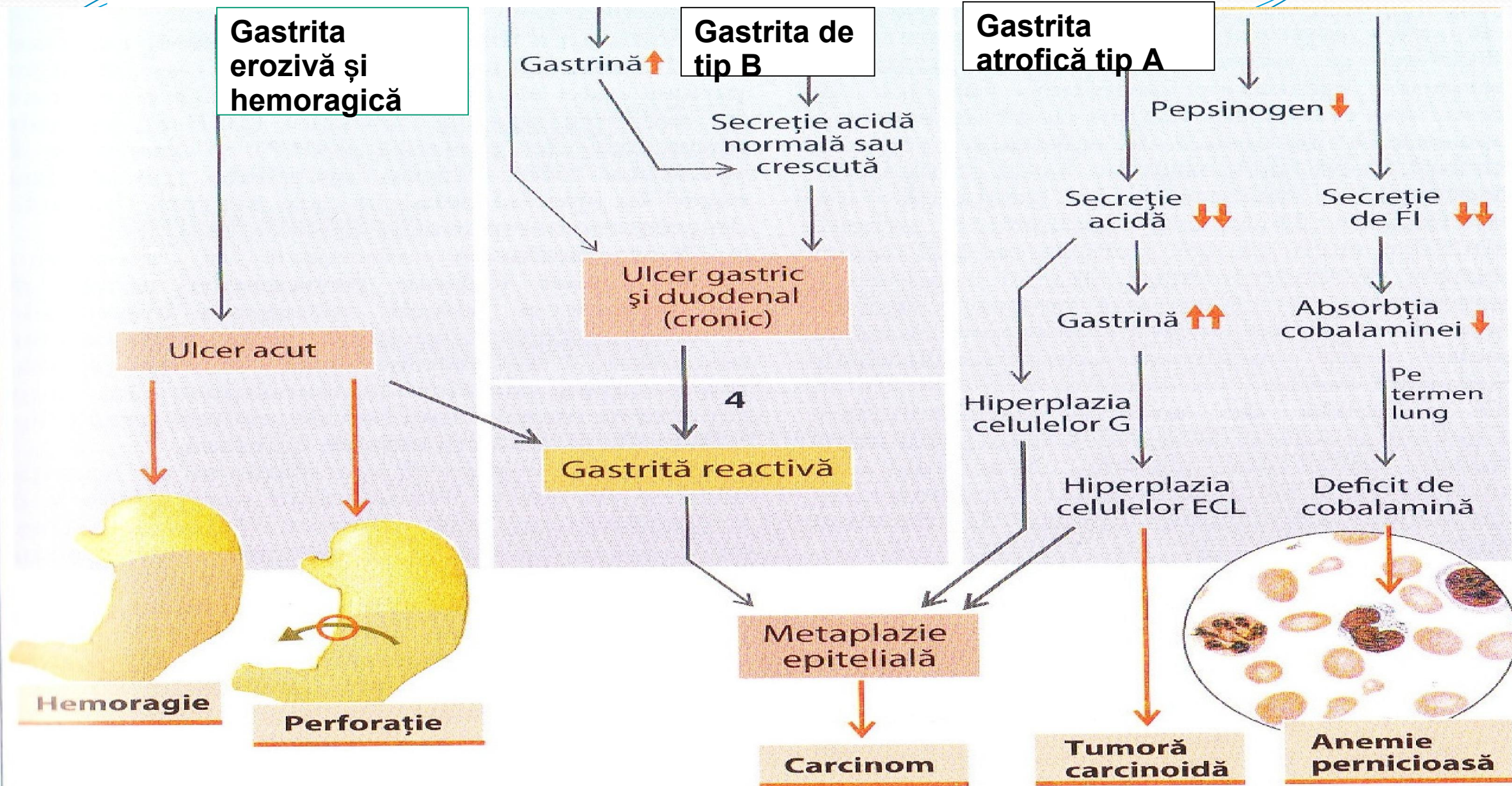
- microbiană Hp (tip B);
- chimică (tip C):
 - de reflux;
 - antiinflamatoare;
 - alcool;
- atrofică: autoimună (tip A);
- alte tipuri:
 - hipertrofică Ménétriér;
 - granulomatoasă;
 - limfocitară;

Cauzele gastritelor

A. Gastrita



Patogenia și consecințele



GASTRITE ACUTE (EROZIVE)

Inflamații benigne ale mucoasei gastrice cu regenerare completă, manifestate prin hiperemie/edem, eroziuni hemoragice vizibile la endoscopie

Etiologie:

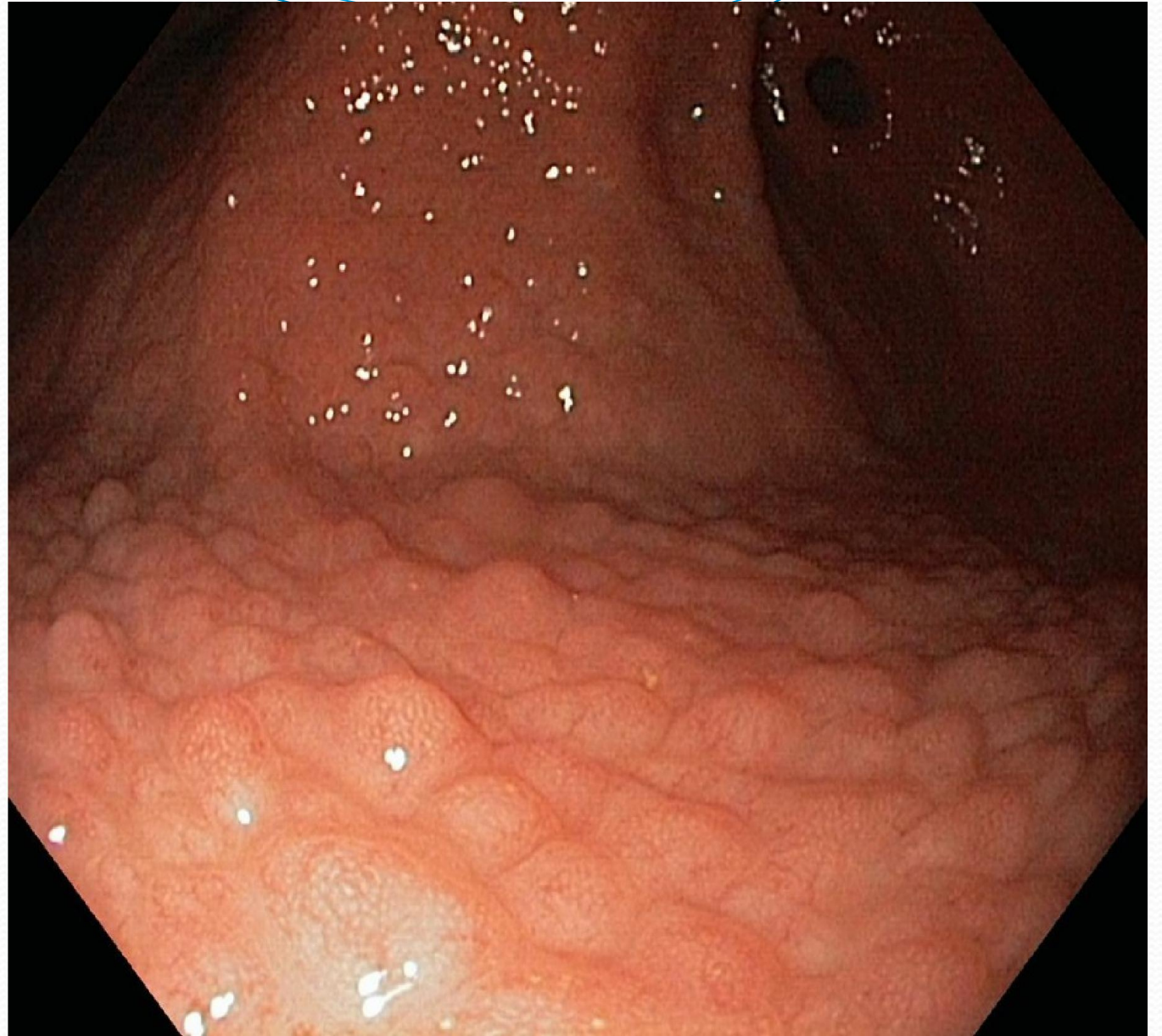
Iritanți chimici (cofein, alcool, AINS) sau biologici, ischemie acută/stress (infecții severe, politraumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale), vasoconstricție + hipoxia mucoasei gastrice post-radioterapie

Complicații:

- hemoragie severă
- ulcer acut cu perforație

GASTRITE CRONICE

Inflamație
cronică limfo-
plasmocitară
difuză cu atrofia
mucoasei
gastrice fără
leziuni vizibile la
endoscopie



1. Gastrita cronică atrofică, autoimună (tip A) mai rar, localizată la nivelul corpului și fundului gastric.

Patogenie autoimună dovedita de:

- infiltrat parietal cu limfo-plasmocite
- prezența Ac anticelule parietale gastrice + Ac anti factor intrinsec (FI) cu:
 - FI absorbția vitaminei B12 anemie pernicioasă
 - HCl aclorhidrie • asociere cu alte boli autoimune

2. Gastrita cronică activă,

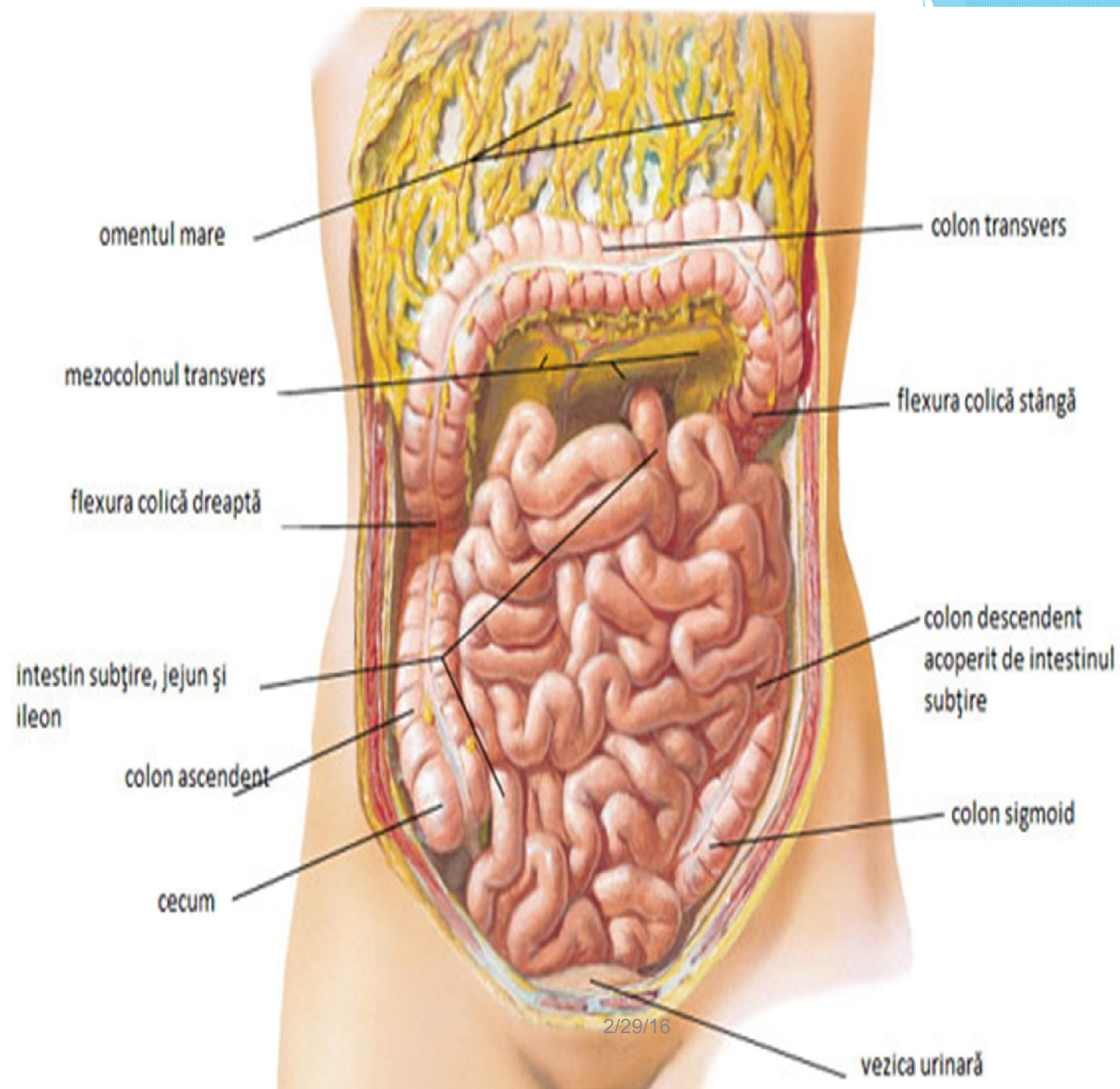
infecțioasă (tip B) cea mai frecvent localizat la nivelul antrului; patogenie infecțioasă: colonizarea cu H. pylori

Gastroenterita alergică la consumul de proteine din lapte

Manifestări:

1. Prezența anticorpilor antiproteine din lapte în sânge și în mase fecale
2. Fenomene alergice (astm bronșic, rinite alergice)
3. Diaree
4. Malabsorbție
5. Anemie

Fiziopatologia intestinului



Patogenia leziunilor distructive a epiteliului intestinal

Factori cauzali

Fixarea la epiteliocit a anticorpilor antigenice și gliadinei

Distrugerea lizozomilor și mitocondriilor enterocitare (suicid vag)

Atrofia vilozităților

Penetrarea complexelor AC antiglutenici-gliadină în epiteliul vilozitar

Tipurile de tulburări ale digestiei intestinale la nivelul zonei duodeno-jejunale:

- . Tranzit duodeno-intestinal rapid**
- . Neasigurarea mediului adecvat digestiei enzimaticice (hiperclorhidria)**
- . Diluarea sucurilor digestive**
- . Deficit de factori enzimatici (enterokinaza)**
- . Dismicrobioza intestinală (în stază)**
- . Toxicoinfecții alimentare cu germeni rezistenți la acțiunea sucurilor digestive.**

Maldigestia intestinală

reprezintă tulburarea digestiei intralumenale și/sau parietale, prezentând astfel o componentă a sindromului de malabsorbție.

► **Digestia intralumenală** este asigurată de enzimele pancreatice, componenții bilei și factorii specifici intraluminali

► **Digestia parietală** este asigurată de enzimele secretate de enterocite cu acțiune la nivelul “marginii de perie”

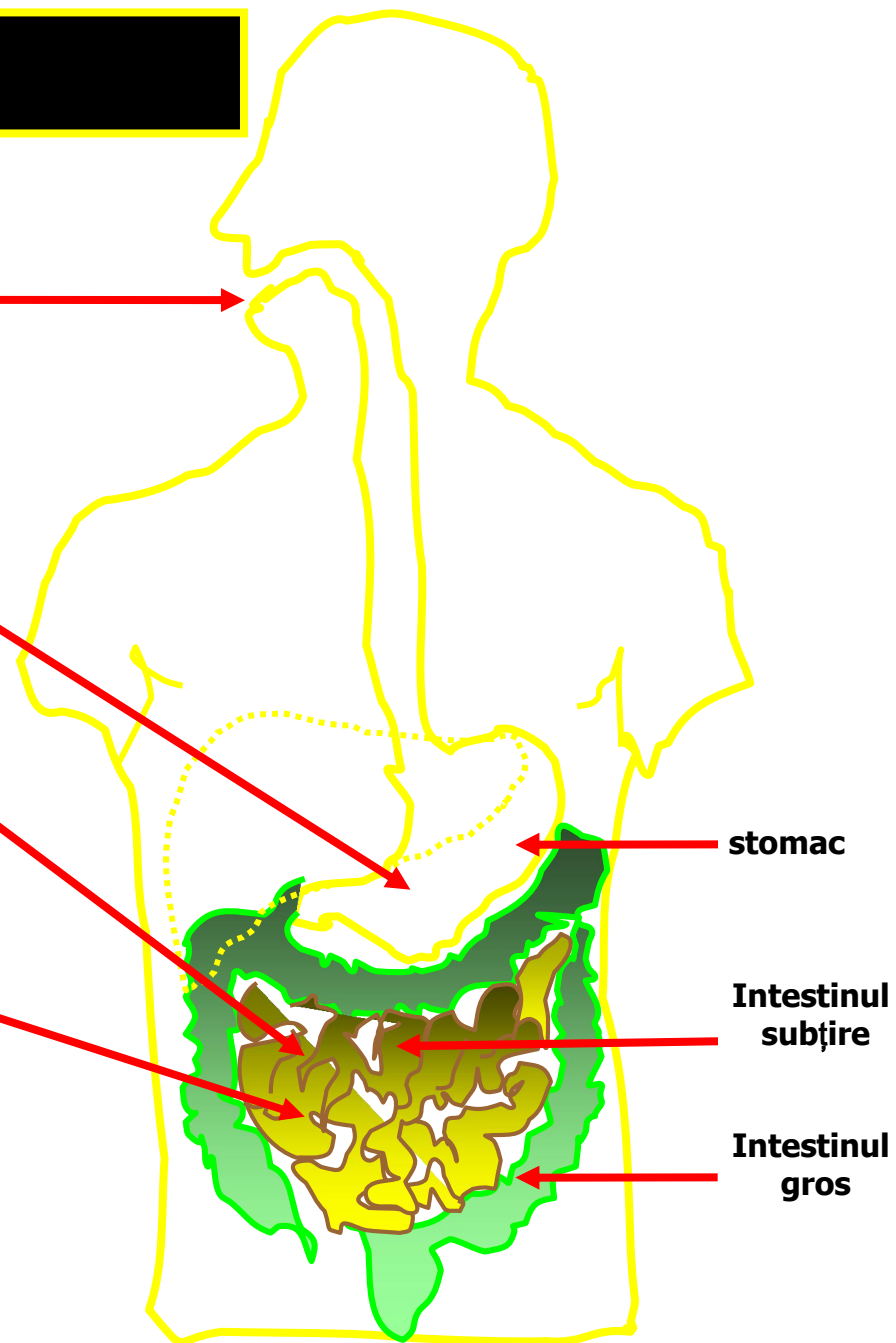
Digestia glucidelor

Digestia polizaharidelor
amidonului, glicogenului, dizaharidelor
începe în cavitatea bucală
sub acțiunea amilazei salivare

Continuă în stomac

Amilaza pancreatică

Dizaharidazele



Congenitală (autosomal dominant)

I. Imediat după naștere

II. Activitatea scade
de la 5 ani de viață (populație de culoare),
sau la adolescenți (europeni)

Se dereglează
sinteza de lactază

peste câteva ore
după alăptare

Dobândită

Inflamația,
rezeția,
leziunea enterocitelor

peste câteva ore după
consumul produselor cu lactoză

acumularea și creșterea concentrației dizaharidelor

creșterea osmolarității intestinale

Extravazarea lichidului intravascular în lumenul intestinal

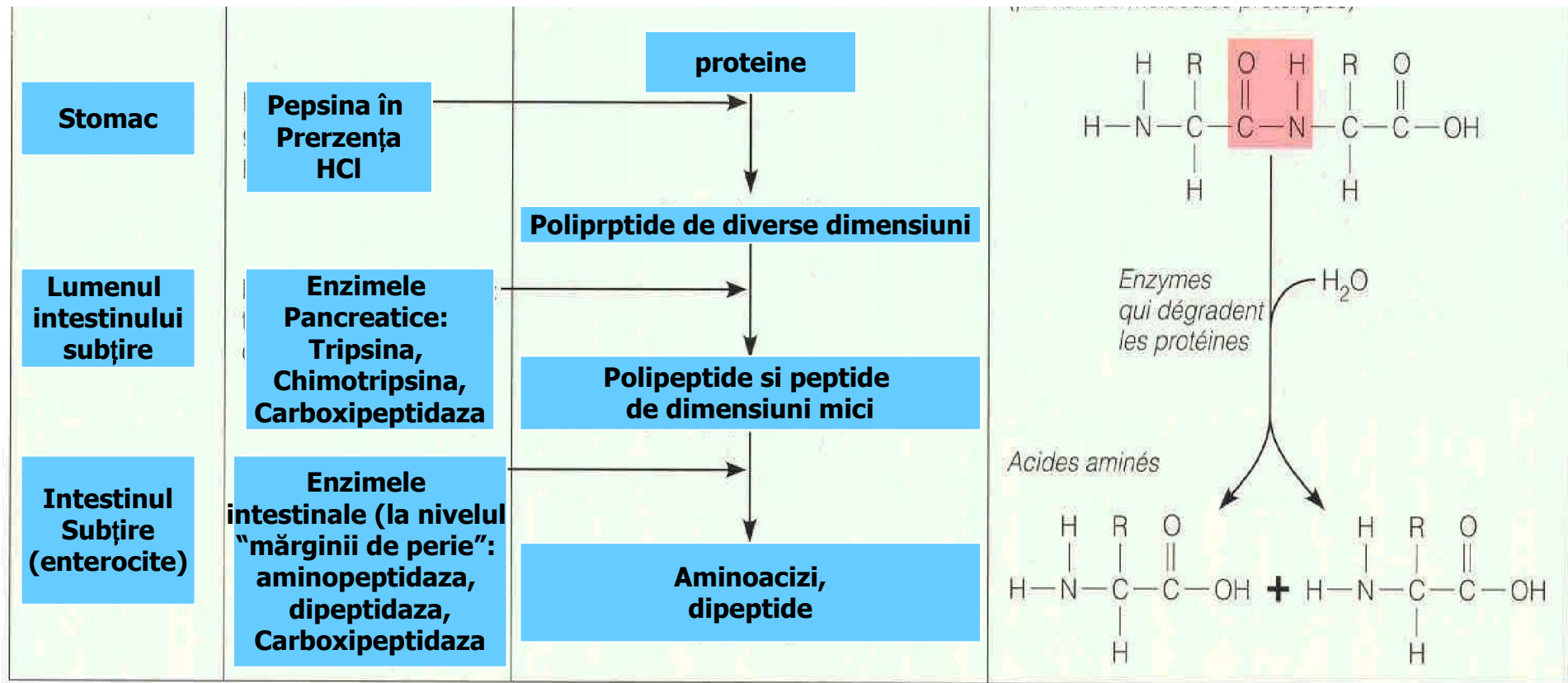
DIAREE

deshidratare

Dereglări hidroelectrolitice

Pierdere în greutate

Digestia proteinelor



Congenitală

(este cosecință a
insuficienței enzimelor
proteolitice pancreatice)

Dobândită

(pancreatita cronică,
Insuficiența secretinei,
pancreozeminei,
enterite,
sindromul Zollinger – Ellison,
Rezecții entrale)

Malabsorbție a proteinelor

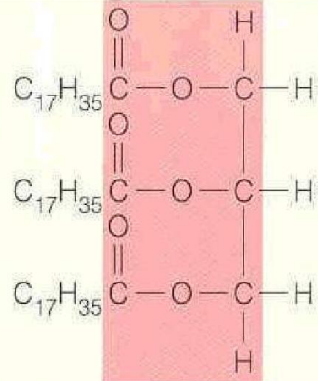
anemie

hipoproteinemie

subdezvoltare fizică

Edeme

Digestia lipidelor

Séquence et sites de la digestion chimique			Exemple d'hydrolyse
Site d'action	Enzymes et source	Aliments	Triglycéride
Cavitatea bucală	Lipaza linguală	Picături mari de grăsimi nonemulsionate	 Enzyme qui dégrade les lipides 3 H₂O Acides gras Glycérol Monoglyceride, Acizi grași Glicerol, Acizi grași
Stomac	Lipaza linguală, Lipaza gastrică		
Intestinul subțire	Emulsionarea sub acțiunea acizilor biliari		
Intestinul subțire	Lipaza pancreatică		

Etapele digestiei și absorbției lipidelor

- 1. Emulsionarea lipidelor sub acțiunea sărurilor biliare și lecitinei;
- 2. Scindarea lipidelor în β -monogliceride și acizi grași;
- 3. Formarea de miceli cu sărurile biliare (asigură transportarea monogliceridelor și acizilor grași spre enterocite);
- 4. Detașarea de sărurile biliare și difuzia prin membrana epitelială a monogliceridelor și acizilor grași;
- 5. Reabsorbția acizilor biliari și difuzarea în chim.

Notă **Acizii grași cu lanț mediu** din enterocit trec direct în circulația portală.

Ceilalți sunt resintezați în trigliceride și sub formă de **lipoproteide** (în special **chilomicroni**) trec în circulația limfatică, iar ulterior cu limfa sunt propulsați către ductul toracic și vene.

Maldigestia lipidelor

Mecanisme

- 1. Insuficiența secreției și circulației acizilor biliari;**
- 2. Pierderea excesivă din intestin a acizilor biliari,**
- 3. Inactivarea fizică și chimică a acizilor biliari
(de ex., în condiții acide),**
- 4. Transformarea lor în derivați nonabsorbabili,**
- 5. Tranzitul intestinal accelerat, ce micșorează absorbția lor;**
- 6. Insuficiența pancreatică exocrină (lipsa pancreoziminei
și secretinei;**
- 7. Insuficiența de enterochinază (imposibilitatea activării
proenzimelor lipolitice)**
- 8. Litiază pancreatică,**
- 9. Tumoarea canalului Wirsung**
- 10. Tumoarea capului pancreasului**

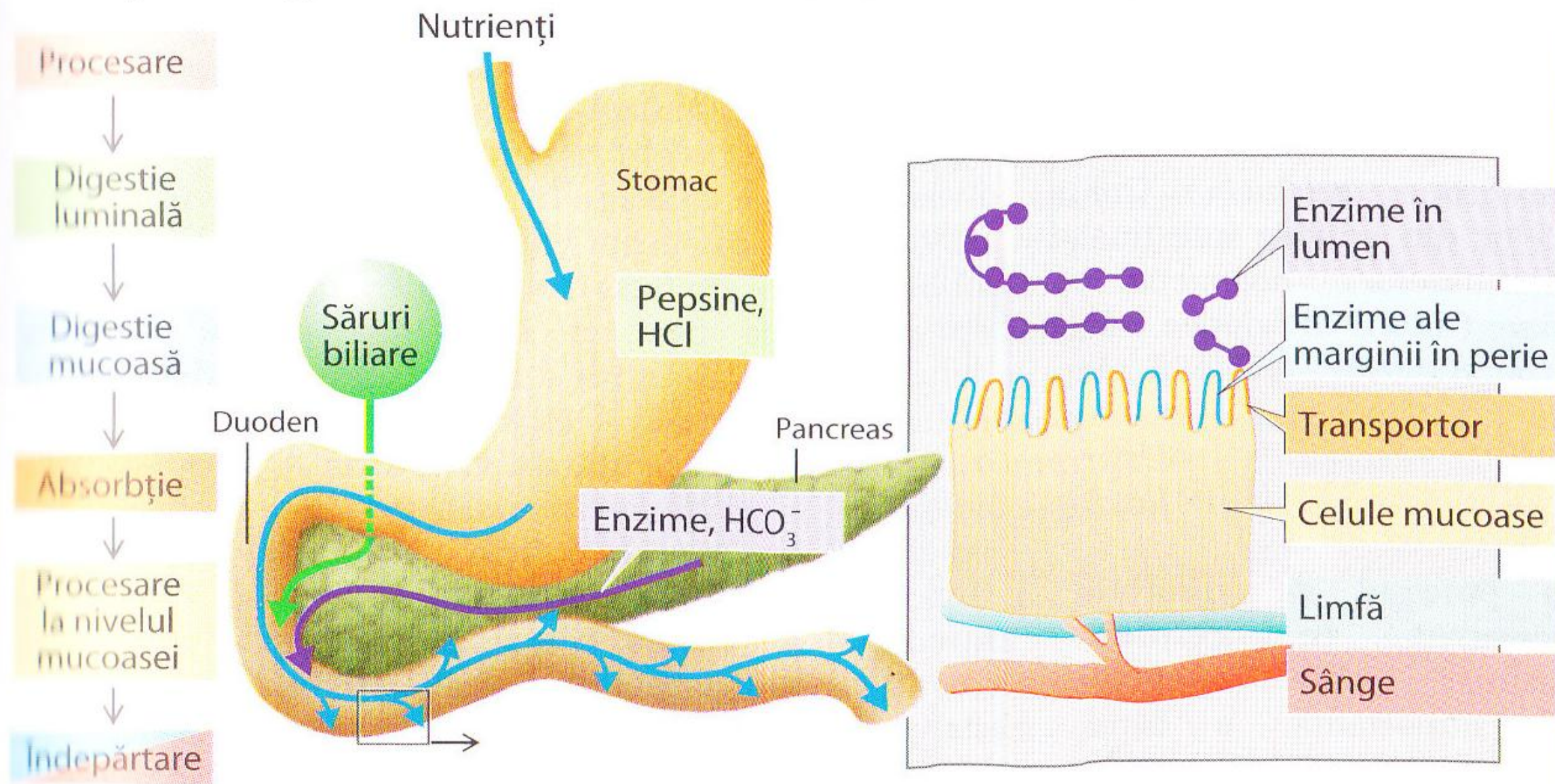
Sindromul de malabsorbție și mecanismele patogenetice

Definitie : Defect de procesare, scindare enzimatică, precum și de absorbție a nutrimenților în tractul intestinal.

Dereglarea proceselor de:

- *Hidroliză și solubilizare (în special sub acțiunea sucului pancreatic și bilei) a carbohidraților, proteinelor și lipidelor (faza luminală);*
- *Traversare a barierei intestinale de către produșii finali de hidroliză (faza enterocitară);*
- *Trecerii transepiteliale a nutrimenților absorbiți și transportării lor de către sistemul vascular și limfatic (faza postenterocitară).*

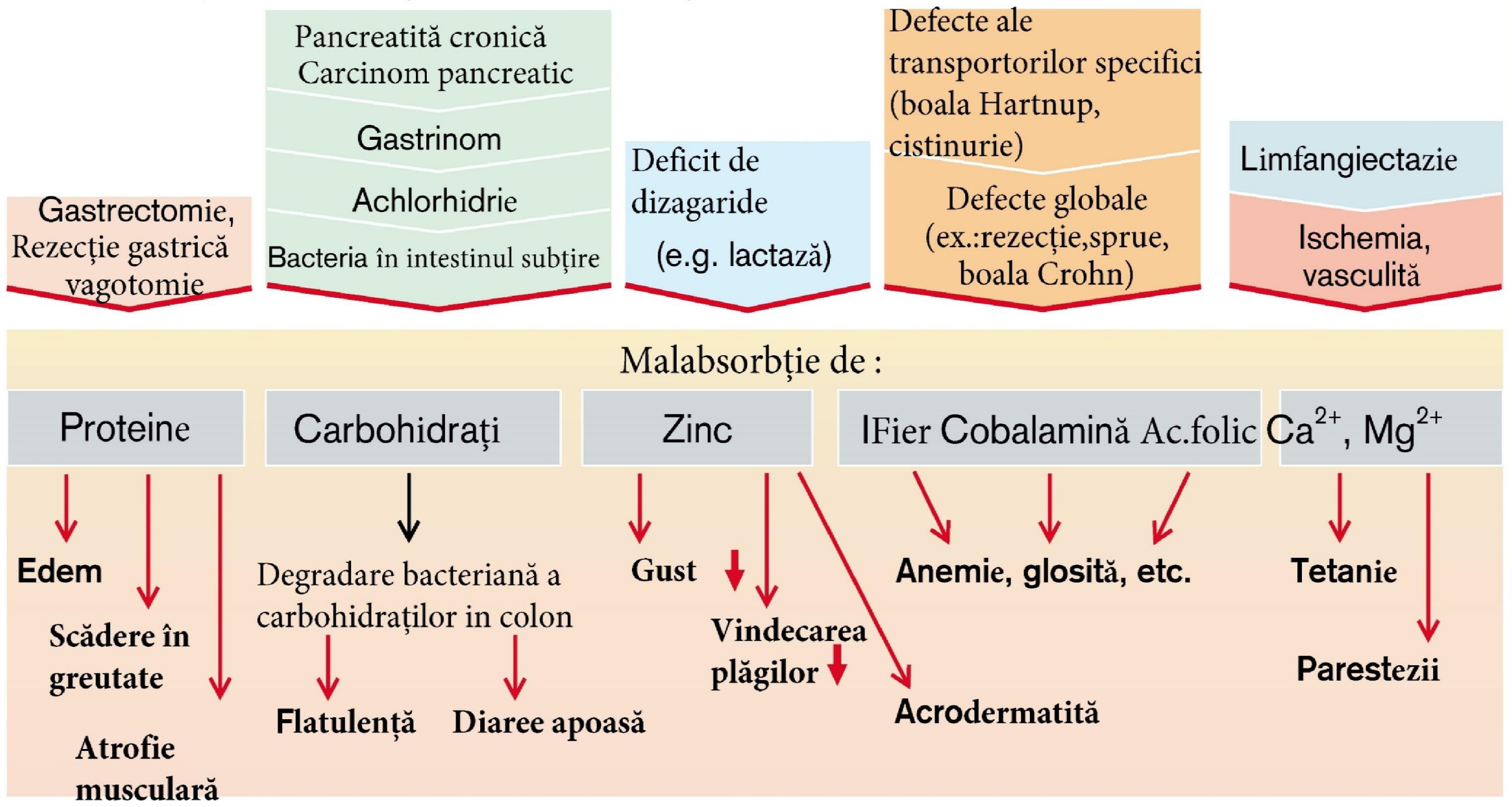
II. Etape ale digestiei a căror afectare determină malabsorbție



Etapele digestiei afectarea căroră determină malabsorbție

- **Procesarea mecanică a alimentelor (masticație, peristaltism gastric distal)**
- **Digestia luminală (suc gastric, intestinal, bilă)**
- **Digestia enzimatică la nivelul „marginii în perie”**
- **Absorbția la nivelul epiteliului mucoasei intestinale**
- **Procesarea în celulele mucoasei**
- **Transportul în sânge și limfă**

Cauzele și consecințele malabsorbției



Principalii compuși neasimilați în dereglarea digestiei

1. PROTEINELE - absorbție activă sub forma de aminoacizi în jejunul proximal

2. GLUCIDELE - sub forma de monozaharide - activ (energodependent) pt. glucoză și galactoză și pasiv pt. fructoză

3. XILOZA (monozaharid pentozic) - absorbție activă la concentrații joase și prin difuziune la concentrații mari

4. LIPIDELE (monoglicride + AGL) se absorb în primii 100 cm ai jejunului și mai puțin în ileon

5. FIERUL- se absoarbe în duoden și primele anse intestinale (sub formă redusă); transportul enterocitar: feritina; transportul sanguin: siderofilină.

6. Vit B 12 - absorbție în ileonul terminal unde există receptori care recunosc complexul: factor intrinsec-factor extrinsec

7. ELECTROLIȚI ȘI APA- absorbție activă și pasivă în duoden și ileon, iar Na și K și în colon.

Sediul absorbției substanțelor cu potențial de malabsorbție

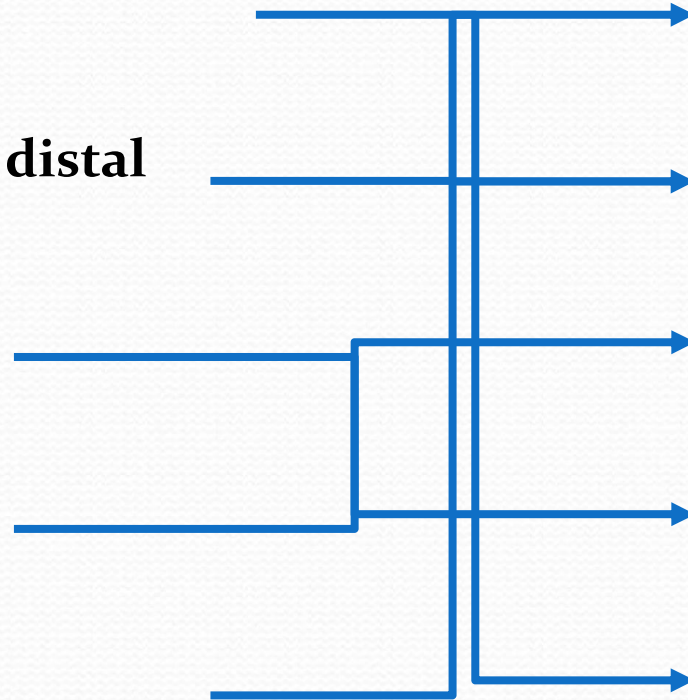
· Duoden proximal

· Duoden distal

· Jejun

· Ileon

· Ileon terminal



· Săruri biliare, cobolamine

· Dizaharide, vit. liposolubile, Fe, Ca.

· Lipide

· Aminoacizi, glucoză, vit. Hidrosolubile

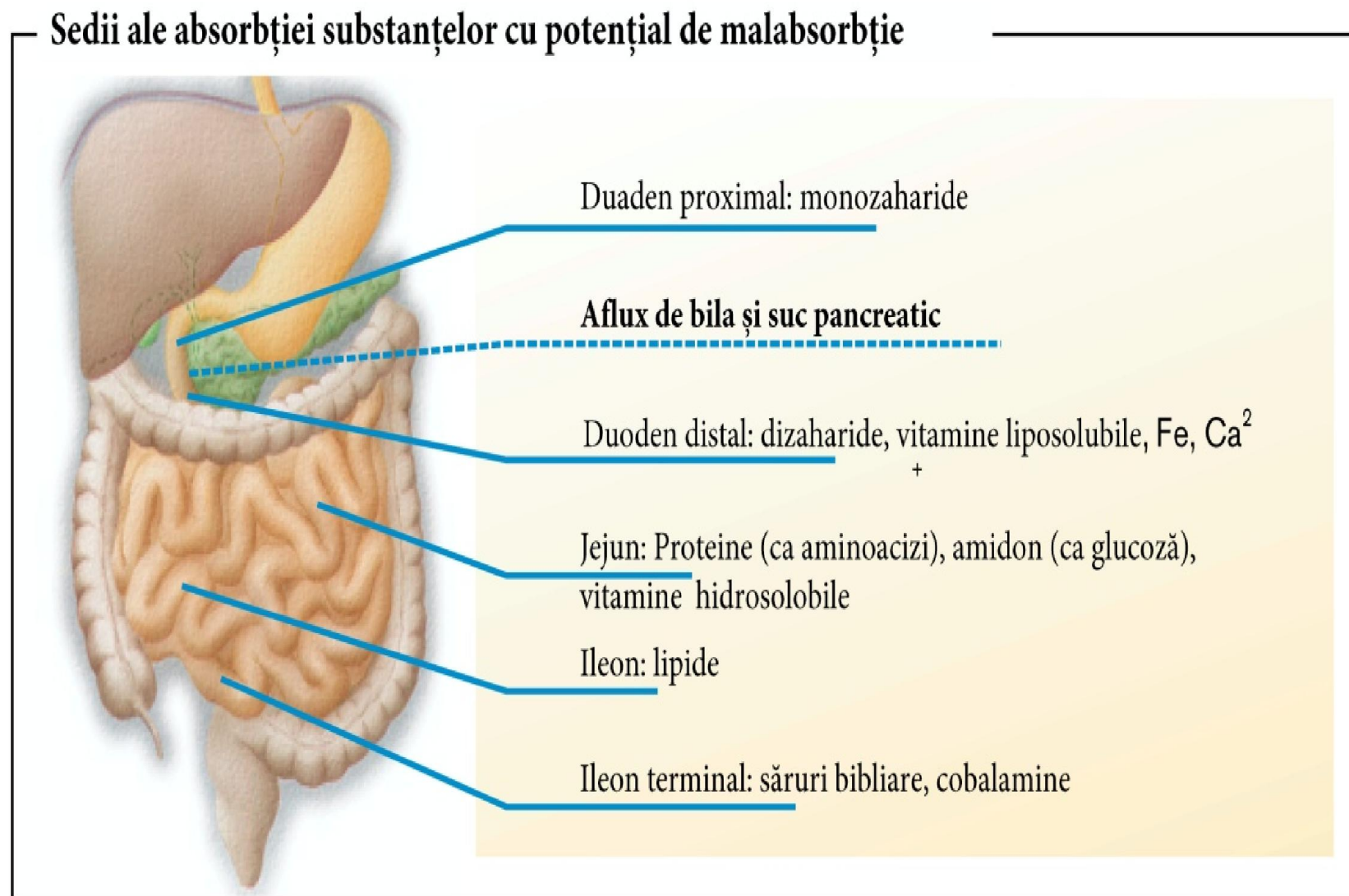
· monozaharidele

Simptoame clinice ce indică dereglări de malabsorbție

- **Steatorea,**
- **Scăderea masei corporale,**
- **Diaree,**
- **Ulcerații și afte pe mucoasa bucală,**
- **Parestezii,**
- **Hipoalbuminemie.**

Manifestările ce pot cu probabilitate să indice sediul leziunii

- *Leziuni aftoase* în cavitatea bucală (indică deficit de cobolamină)
- *Steatorea* (indică deficit de săruri biliare)
- Confirma ipoteza afectări *ileonului terminal*, ce posedă mecanisme specifice de absorbție pentru aceste substanțe.



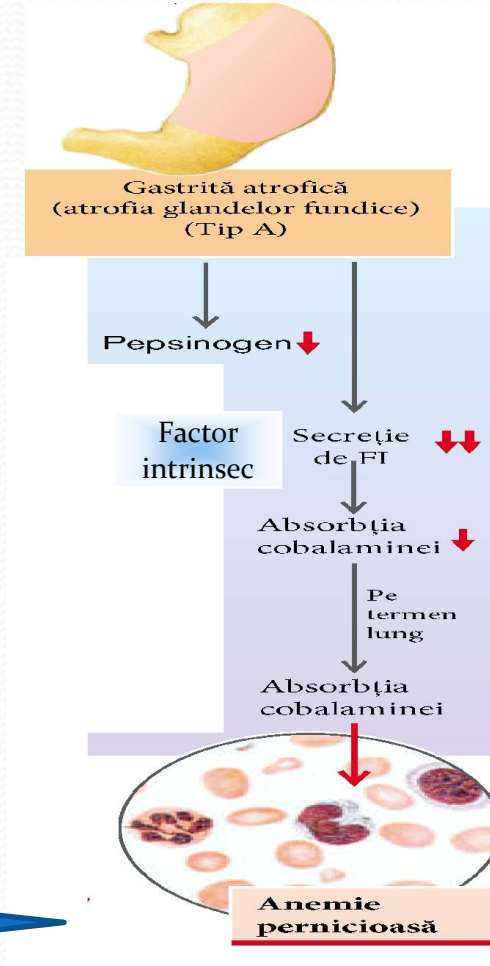
Urmatoarele cauze ,la nivel gastrointestinal mai pot induce deficitului de cobalamină

Ahlorhidrie, deficitul factorului intrinsec (gastrita atrofică).

- scade digestia gastrică,
- favorizează colonizarea intestinului subțire cu bacterii,
- Favorizează deconjugarea sărurilor biliare
- Scindează legătura dintre cobolamină și factorul intrinsec,



- Malabsorbția cobalaminei



Simptoame ce atestă deficit de cobalamină

- Atrofia mucoasei bucale (ulcere aftoase, glosită);
- Parestezii.



Substanțe cu potențial de malabsorbție a sărurilor biliare

- **Neomicina și antibiotice similare;**
- **Metotrexatul;**
- **Colesteramina;**
- **Unele laxative;**
- **Biguanide**

Mecanisme patogenetice ale unor medicamente, ce induc malabsorbția

1.Colchicina :

- inhibă diviziunea celulelor din criptele intestinale
- inhibă activitatea dizaharidazelor;

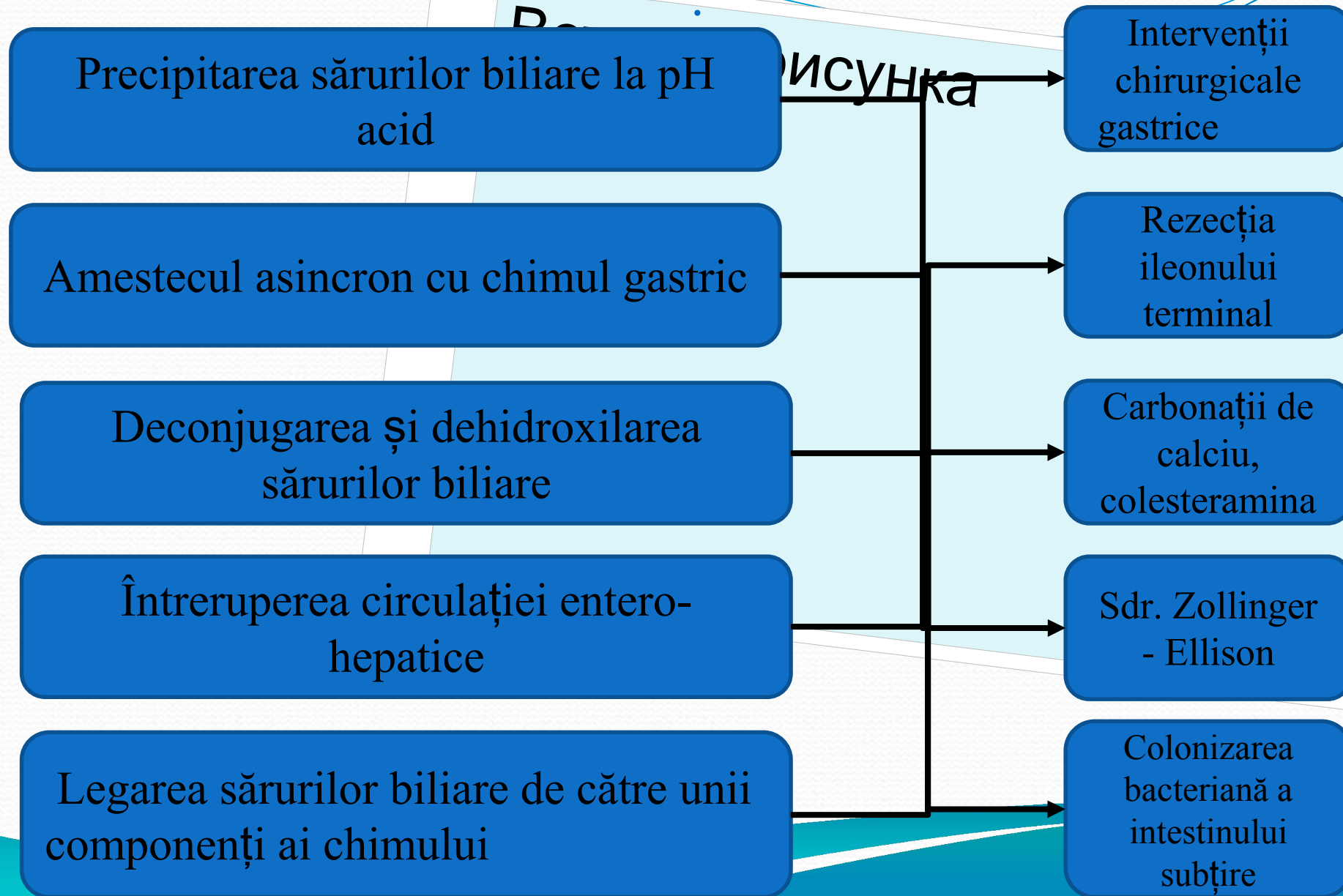
2.Neomicina și antibioticele similare:

- precipită sărurile biliare și aciziigrași micelari;

3.Metotrepsatul- inhibă absorbția folatului;

4.Colecisteramina – leagă sărurile biliare.

Mecanismele perturbării acţiunii sărurilor biliare în lumenul intestinal



Consecința absenței sărurilor biliare sau defectelor de formare a miceliilor

- Malabsorbția lipidelor (steatoree);
- Malabsorbția vitaminelor liposolubile A, D, E, și K (hipo sau avitaminoze)

Notă: *Transportul vitaminelor liposolubile la locul de absorbție se produce doar în prezența unui mediu lipofil, asigurat de micelii*

Mecanismul avitaminozelor

- **Avitaminoza A**



- **Avitaminoza D**



- **Avitaminoza E**



- **Avitaminoza K**



- *Scăderea nivelului de dehidrocolesterol →
diminuarea sintezei calciferolului →
(rahitism la copii, osteomalacie la adulți)*

- *Abolirea procesului de carboxilare în ficat a
rezidurilor de glutamat ale protrombinei și
altor factori de coagulare → hemoragii*

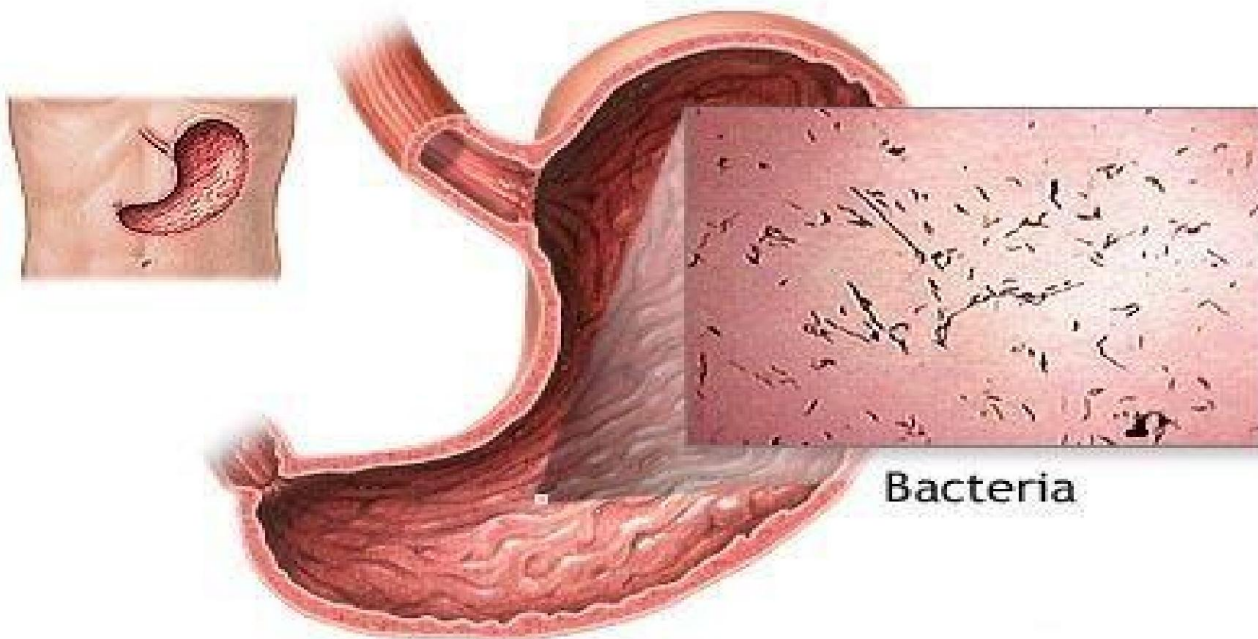
- *Cecitate nocturnă, hipercheratoză*

- *diminuarea proprietăților antioxidante,
antitrombotice la nivel de artere coronare.*

Diareea

Volumul mărit al maselor fecale peste limita normală (300g/24h), asociat cu frecvența și fluiditatea scaunelor.

Diareea poate fi cauzata de bacterii sau paraziti care se gasesc in apa sau alimente



Cauzele posibile ale diareei

1. Neurogene (disvegetoze, stres)
2. Infecții acute și cronice provocate de bacterii, paraziți și viruși.
3. Intoxicații alimentare și cu metale grele
4. Enzimopatii ereditare ale mucoasei intestinale: deficit de dizaharidaze, peptidaze, abetalipoproteine
5. Insuficiența pancreatică
6. Disbacterioză
7. Endocrinopatii (tirotoxicoză, insuficiența suprarenaliană)
8. Tratatamentul cu laxative, antacide, diuretice
9. Enteropatii cronice nespecifice (BII)
10. Sindromul Dumping
11. Tumori hormonoproductive (VIPoma, Gastrinoma, Carcinoma medulara a tiroidie)
12. Efecete adverse ale dietei
13. Maldigestia și malabsorbția intestinală
14. Deficit ereditar a transportatorilor membranari (Cl/ HCO₃; Na/H)
15. Aclorhidrie

Clasificarea

- Scăderea absorbției normale de electroliți și apă.
- Creșterea secreției de electroliți în lumenul intestinal. (*diaree secretorie*)
- Prezența compușilor nonabsorbabili osmotici activi (*diaree osmotică*)
- Creșterea motilității intestinale.
- Afecțiuni inflamatorii intestinale. (*diaree inflamatorie sau exudativă*)

Mecanisme patogenetice ale diareei

Creșterea nivelului de AMPc în celulele mucoasei intestinale, ce crește secreția de Cl^- .

Acumularea în lumenul intestinal al substanțelor osmotice active (laxative, săruri de Mg, anionii greu absorbabili).

Scăderea absorbției Na^+ în intestinul subțire.

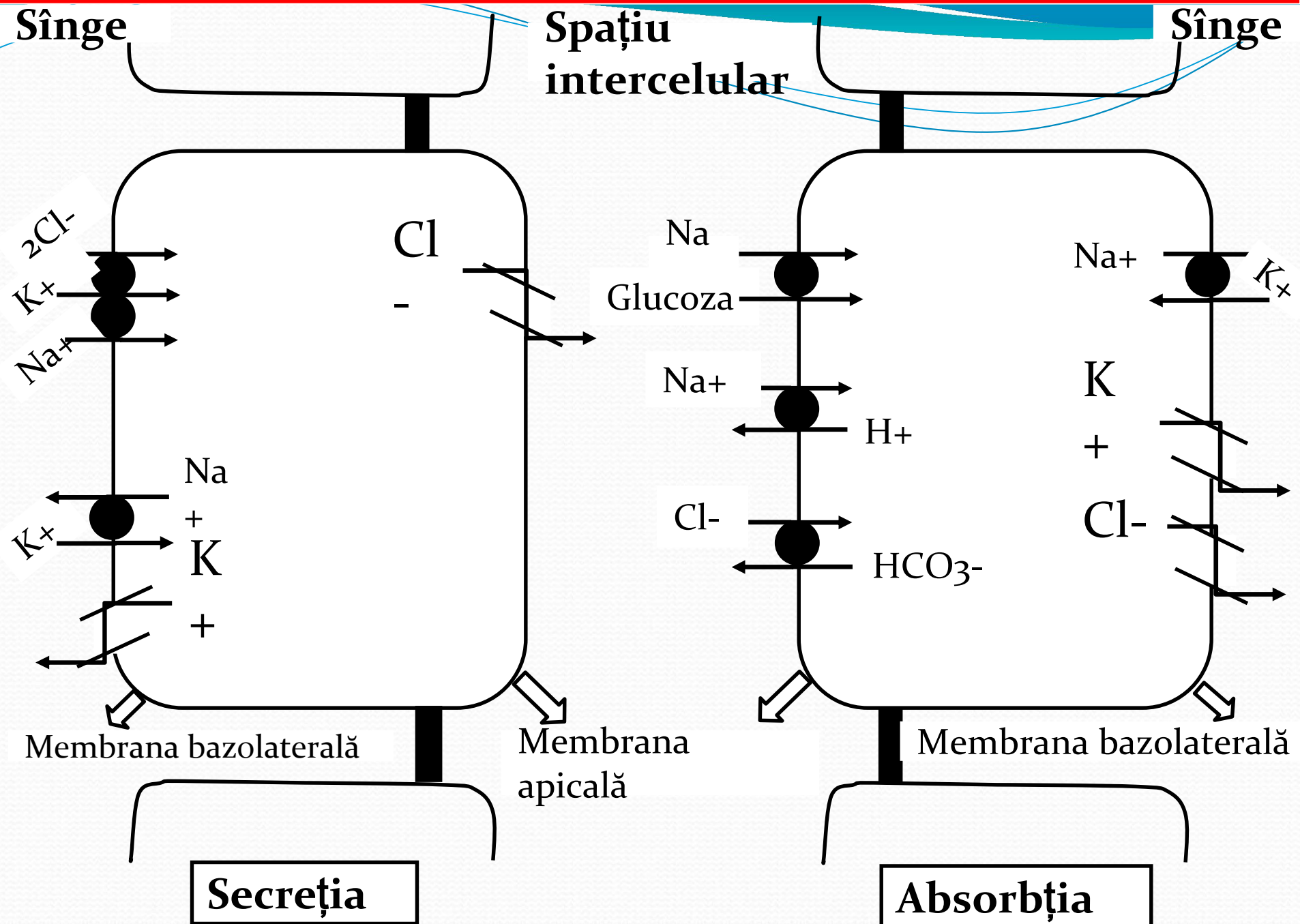
Scăderea simportului de Na^+ cu glucoza și galactoza.

Malabsorbția carbohidraților.

Disbacterioza.

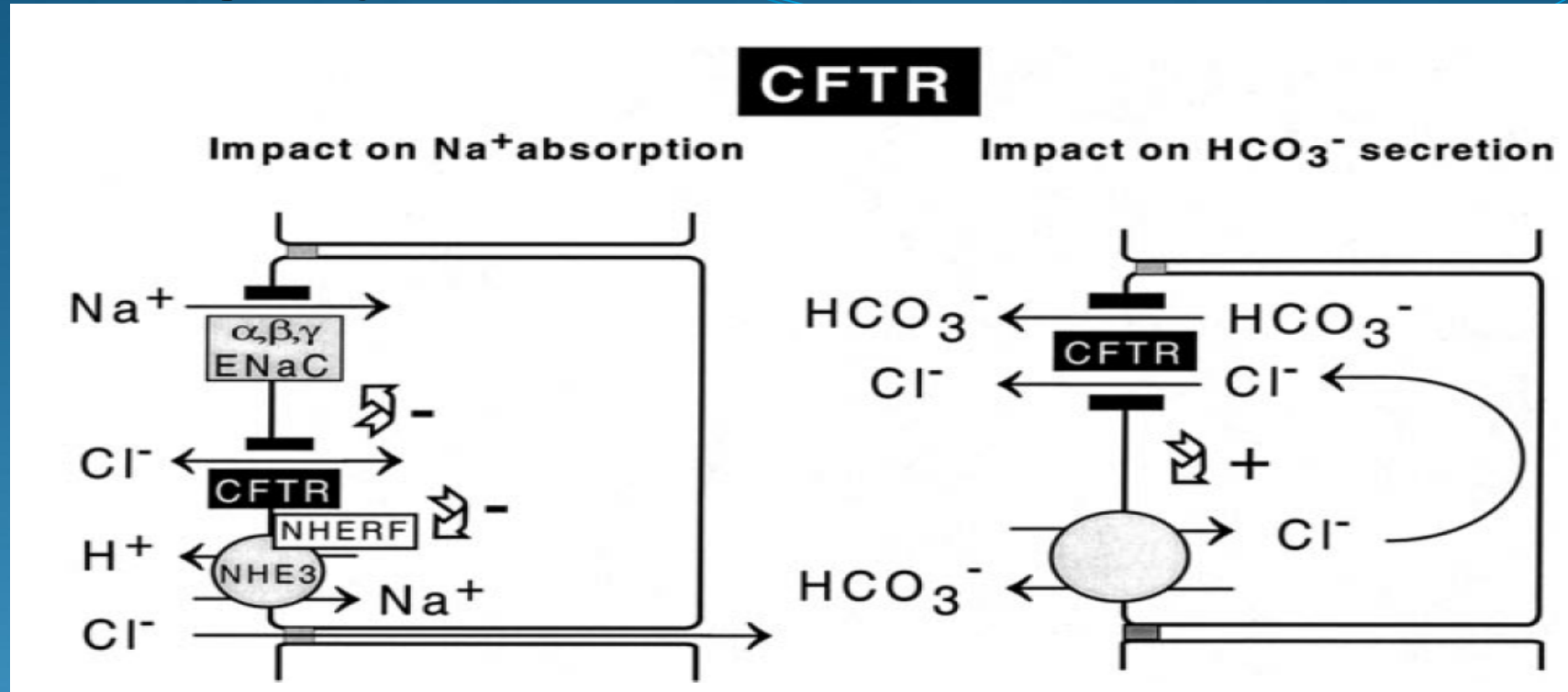
Acumularea în colon a metabolitilor sărurilor biliare.

Mecanismele celulare de transport a apei și electroliților



Canal selectiv pentru ioni de Cl (CFTR)

(cystic fibrosis transmembrane conductance)



Activarea canalelor CFTR:

1. $\rightarrow$ blochează canalele epiteliale de Na (ENaC), ceea ce duce la blocarea reabsorbției de sodiu hiponatriemie.
2. Interacționează cu antiportul epitelial Na/H prin intermediul factorului reglator NHERF, ceea ce duce la blocarea reabsorbției de Na și secreției de H în lumenul intestinal..
3. Activarea acestor canale crește secreția de Cl.

Clasificarea diareei

- 1: Diaree secretorie*
- 2. Diaree osmotică*
- 3. Diaree prin tulburări de motilitate;*
- 4. Diaree inflamatorie.*

Cauzele diareei secretorii:

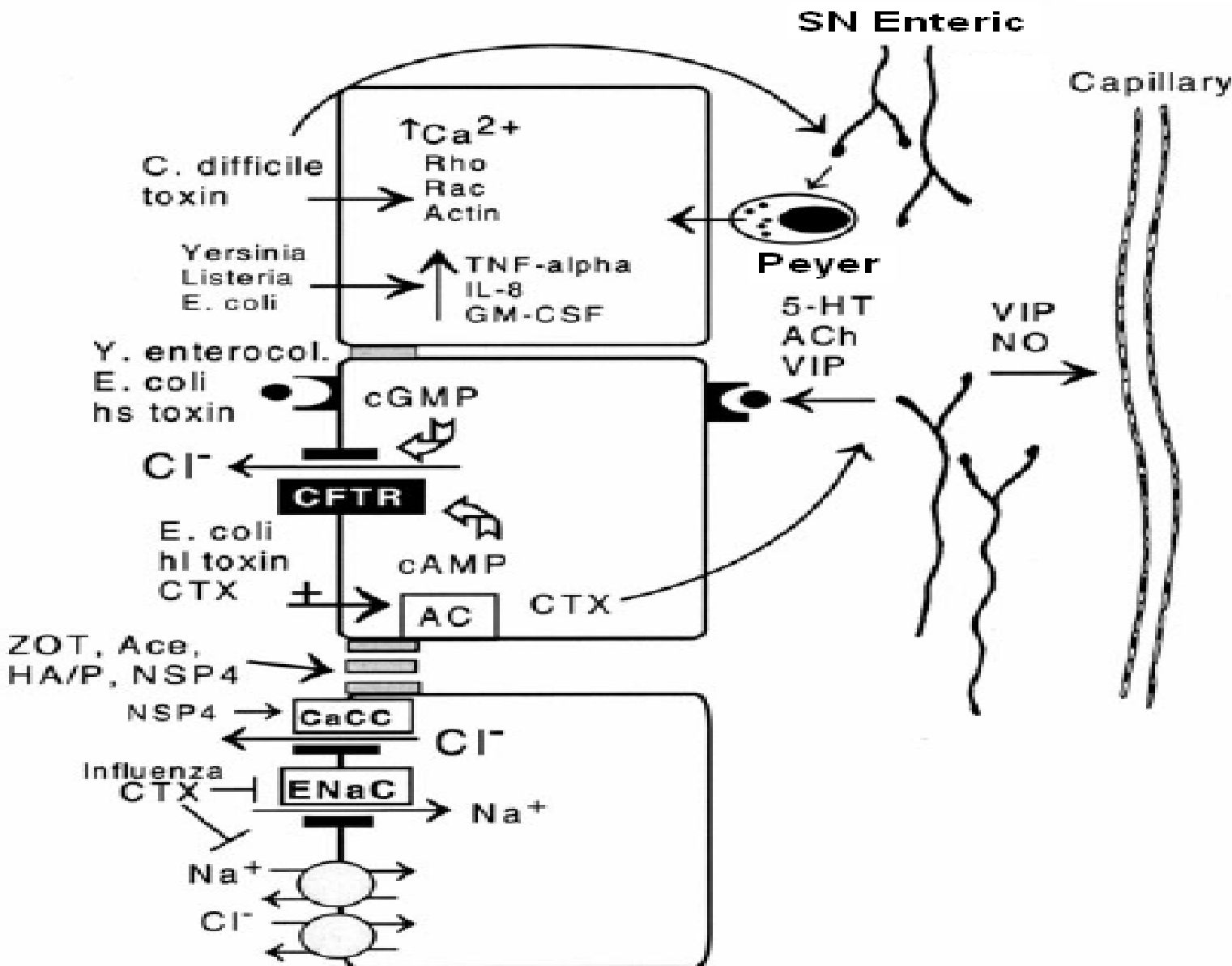
Agenti care activează adenilciclaza (AMPc):

- toxina holerică, enterotoxina salmonellei
- toxina termolabilă a E. Coli, PG.

Agenti ce acționează prin alte mecanisme ($[Ca^{++}]$, GMPc):

- toxina termostabilă a E.coli
- calcitonina, serotonina

Diareea secretorie



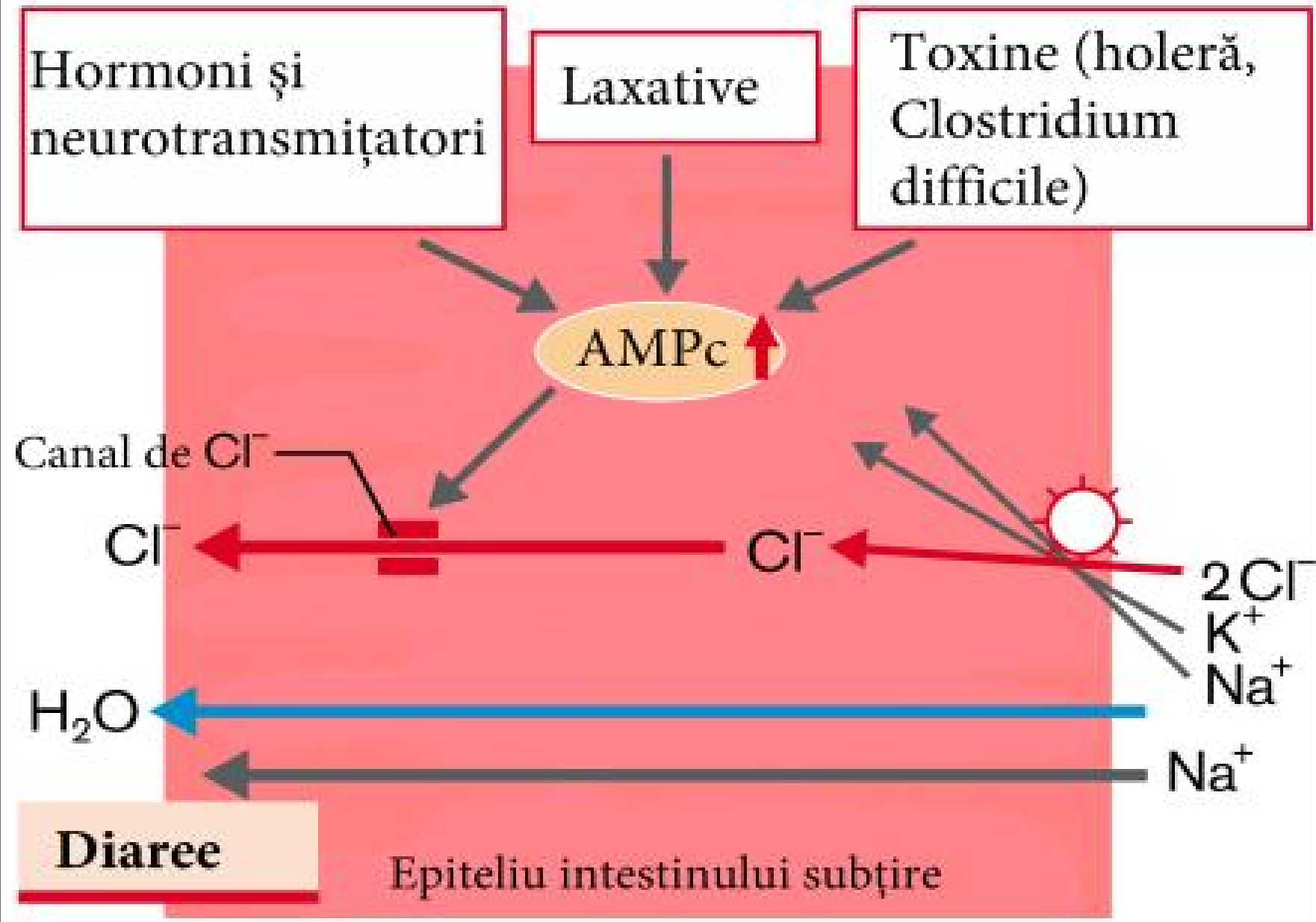
1. Stimularea SN Enteric → secreția de serotonină, Ach, VIP, NO.

2. **VIP, NO** măresc permeabilitatea capilară → **extravazarea**.

3. 5-HT, Ach și VIP activează AMPc și GMPc → activează CFTR → secreție Cl.

4. Unele **toxine** cresc permeabilitatea joncțiunilor strânse interepiteliale → **secreție Cl**

Secreție crescută de Cl^-



DIAREE SECRETORIE

Inhibiția absorbției active $\pm$

Stimularea secreției intestinale de apă și Na^+ în lumen datorită AMPc în celulele epitelului intestinal

✓ **Efectele AMPc:**

Inhibiția transportorului cationic Na^+-H^+

Scăderea absorbției de Na^+

Stimularea transportorului anionic $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$

✓ Nu sunt afectate:

Transportorul cuplat Na^+-Glu (administrarea orală de ser fiziologic glucozat permite corectarea dezechilibrelor hidro-electrolitice)

Pompa de Na^+ din membrana latero-bazală.

Diferențierea diareei secretorii



Consecințele diareei secretorii

Diareea masivă (până la 1000 ml/oră) poate deveni rapid amenințătoare pentru viață, din cauza pierderilor de apă, K, HCO_3 .

- 1. ȘOC;*
- 2. HIPOVOLEMIE;*
- 3. ACIDOZĂ METABOLICĂ;*

Supraproducerea de VIP de către celulele tumorale din insulele pancreatice, determină o creștere rapidă a nivelului de AMP-c în celulele mucoasei intestinale, ce conduce la diaree abundentă, cu potențial letal:
„Holera pancreatică”

Diaree Osmotică

Cauze:

Ingestia unui mare număr de substanțe neabsorbabile sau slab absorbabile:

- sorbitol;
- fructoza;
- săruri de magneziu (laxative, antiacide);
- anioni grei (sulfatul, fosfatul, citratul).

Diaree osmotică

Deficit de absorbție

- Malabsorbția dizaharidelor (deficit congenital sau dobândit de dizaharidaze);
- Insuficiența pancreatică exocrină;
- Deficit de enterokinază;
- Diminuarea suprafeței de absorbție (intestin scurt, disbacterioza, afecțiuni inflamatorii);
- Malabsorbție congenitală de glucoză, fructoză, galactoză.

Diareea osmotică

1. Leziunea enterocitare sau reducerea suprafeței de absorbție

2. Tranzit intestinal accelerat.

3. Scăderea concentrației de săruri biliare în lumenul intestinal

4. Diminuarea capacității dizaharidelor, (sdr. Post-enteric)

Malabsorbția:
1. Hidrocarburilor
2. Lipidelor (steatoree moderată)
3. Vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) și hidrosolubile
4. Proteinelor
5. Oligoelementelor și mineralelor

5. Inactivarea intraluminală a enzimelor proteolitice de către mediul acid.

6. Deficitul peptidazelor enterocitare

7. insuficiența enzimelor lipolitice pancreatice.

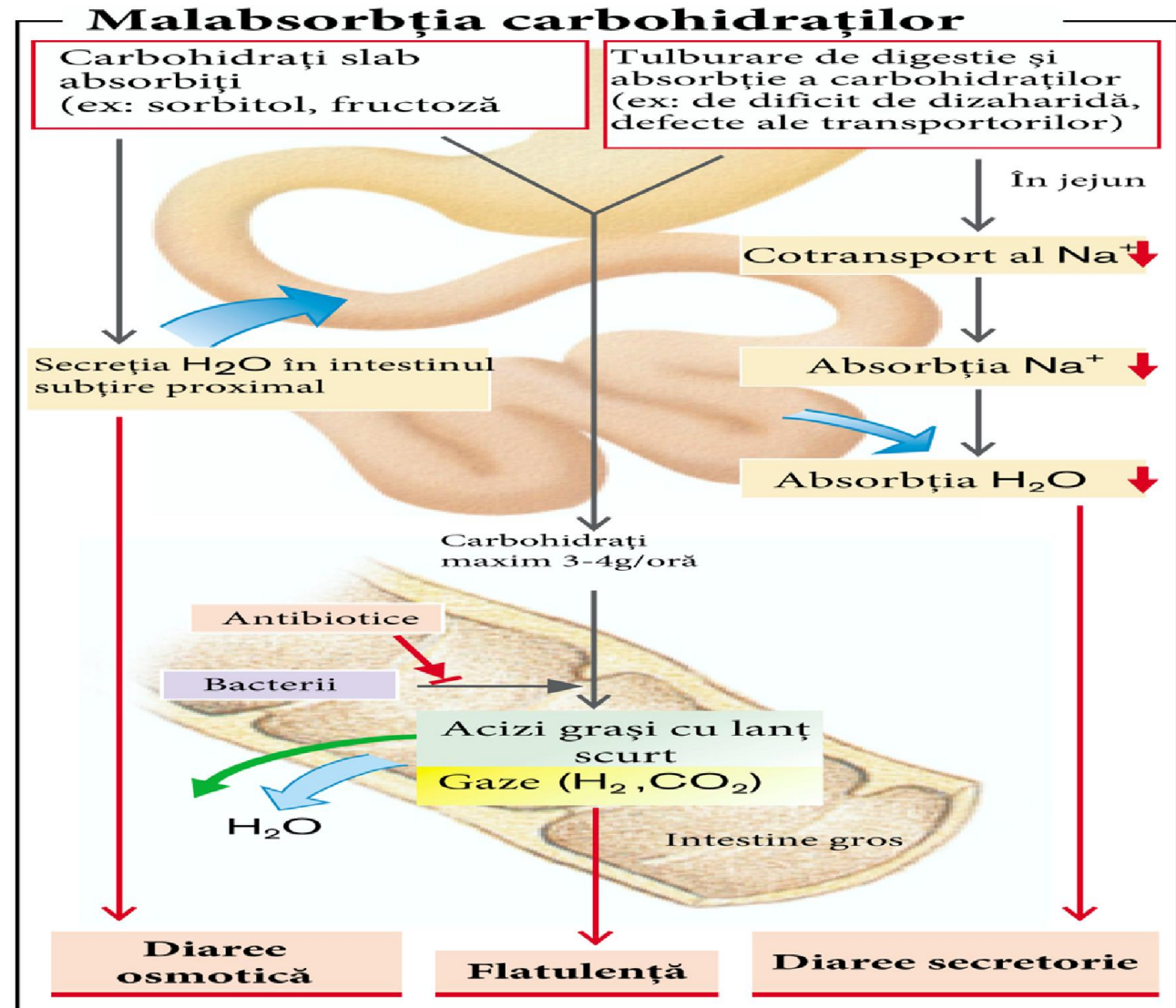
8. Insuficiența enterokinazei

Diaree osmotică

Diaree în malabsorbția carbohidraților

Mecanism:

1. **Malabsorbția carbohidraților (în jejun)----** **diminuarea cotransportului Na** (simportul de Na cu glucoza și galactoza) ----- **diminuarea absorbției Na în intestinul subțire proximal --- -- diminuarea absorbției apei----** - diaree.
2. **Activarea osmotică a carbohidraților neabsorbiți crește suplimentar secreția de apă.**



Diaree prin tulburări de motilitate

Hipermotilitate:

1. Se scurtează timpul de tranzit cu micșorarea timpului de absorbție;
2. Contribuie la malabsorbția (preponderent a hidraților de carbon);

Hipomotilitate:

1. Are loc multiplicarea excesivă a bacteriilor în porțiunea proximală a intestinului, ceea ce produce diaree.

Patologii, asociate cu diaree prin tulburarea motilității

1. *Hipermotilitate:*

- sindromul intestinului iritabil;*
- sindrom carcinoid* (substanța stimulatorie serotonină)
- hipertiroidism* (substanța stimulatorie - tiroxina);
- sindrom dumping post-gastrectomie.*

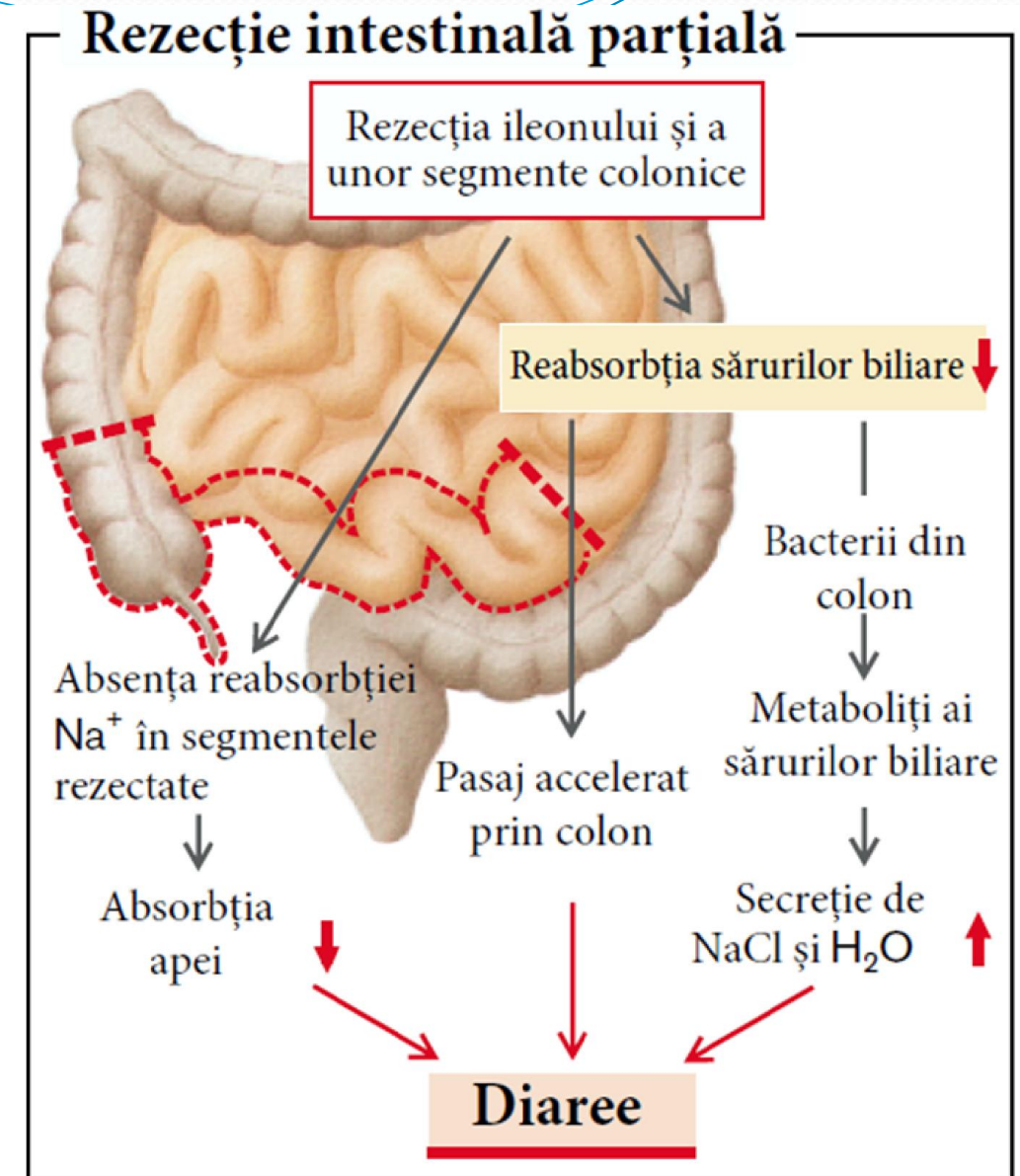
2. *Hipomotilitate:*

- diabet zaharat*
- hipotiroidism*

Diaree, care apare în urma rezecției ileale și ale unor segmente din colon

Mecanismul:

1. **Sărurile biliare, absorbite în mod normal în ileon**, determină accelerarea pasajului bolului alimentar prin colon (**absorbția redusă a apei**);
2. Sărurile biliare neabsorbite sunt dehidrohilate sub acțiunea bacteriilor din colon. **Metaboliții sărurilor biliare stimulează secreția NaCl și apei în colon**.
3. În segmentele intestinale rezectate este **abolită și absorbția activă a Na**.

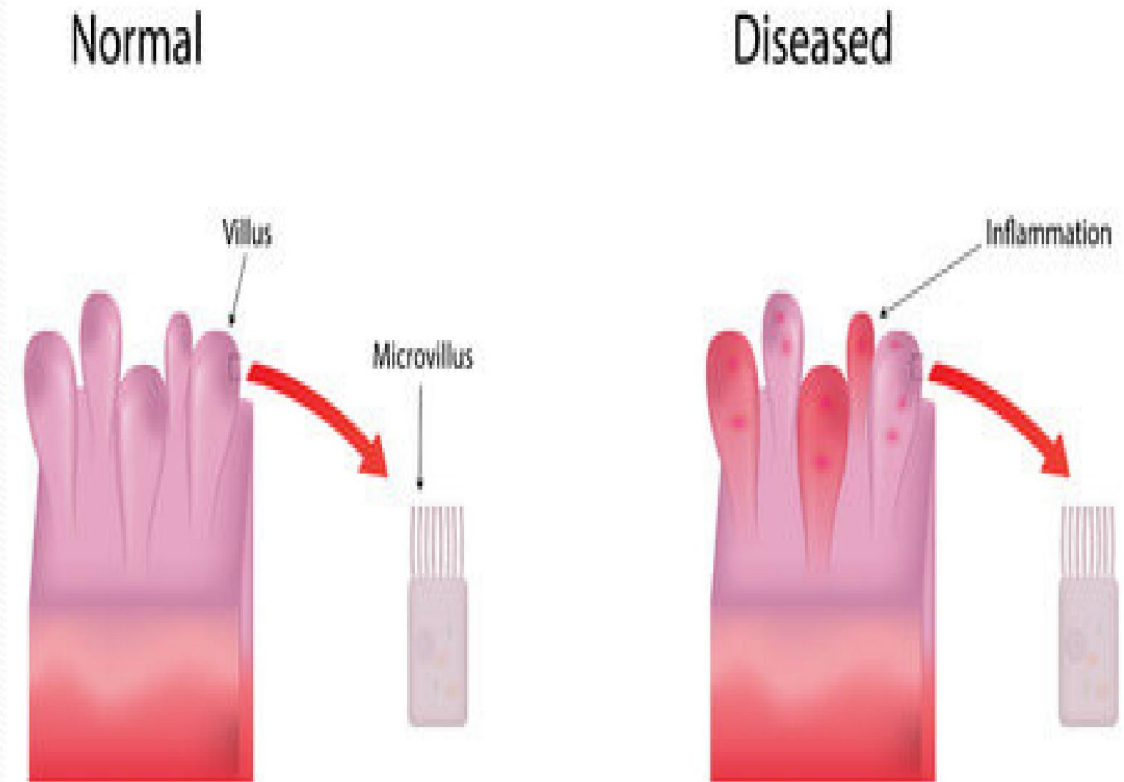


Diaree inflamatorie

Mecanisme patogenetice

- *Leziunea enterocitelor;*
- *Atrofia vilozităților;*
- *Hiperplazia criptelor;*
- *Leziune vasculară la nivel intestinal;*
- *Secreția mediatorilor inflamatori cu potențial de stimulare a secreției intestinale (histamina, serotonina, adenozina, citokine, prostaglandine).*

Irritable Bowel Syndrome



Consecintele diareei:

1. Depleția hidroelectrolitica

2. Malabsorbția intestinală ± intoleranță la proteine alimentare →

Malnutritie

1) Depletia H-E

Ciclul entero – sistemic al apei

- **Intestinul – sediul unor permanente mișcări de H₂O / electroliți**
 - **Secreție**
 - **Absorbție**
- **Sursa H₂O / electroliți:**
 - **din alimentație**
 - **din secrețiile digestive**

Consecintele diareei :

Depletia hidro-electrolitică

Clinic:

1. deshidratare acută, de diferite grade, prin scaune se pierd Na⁺, Cl⁻, K⁺, bicarbonat (+ H₂O)

În general, se produce o deshidratare de tip hipoton (hiponatremie)

2. deshidratare hipertonă (hipernatremie)

diaree foarte severă

alimentatie precedenta hiperosmolara.

Consecintele diareei

2. Malabsorbtia intestinală și /sau alergia la glucide

- Leziuni epitetiale în marginea în perie enterocite / vilozitati, diminuarea capacității dizaharidazice
Tulburări de motilitate intestinală
- Frecvent afectate: dizaharidazele (lactaza, zaharaza), cu intoleranță secundară la dizaharide = sindrom post-enteritic
- Rareori afectată absorbția glucozei → intoleranță secundară la glucoză
- Malabsorbtia HC: tranzitorie, durată scurtă (zile)
- Toleranță la glucide: în general ridicată (dizaharide, polimeri de glucoză)

Consecintele diareei:

2) Malabsorbție / alergie alimentară

Malabsorbția lipidelor / steatoree moderată

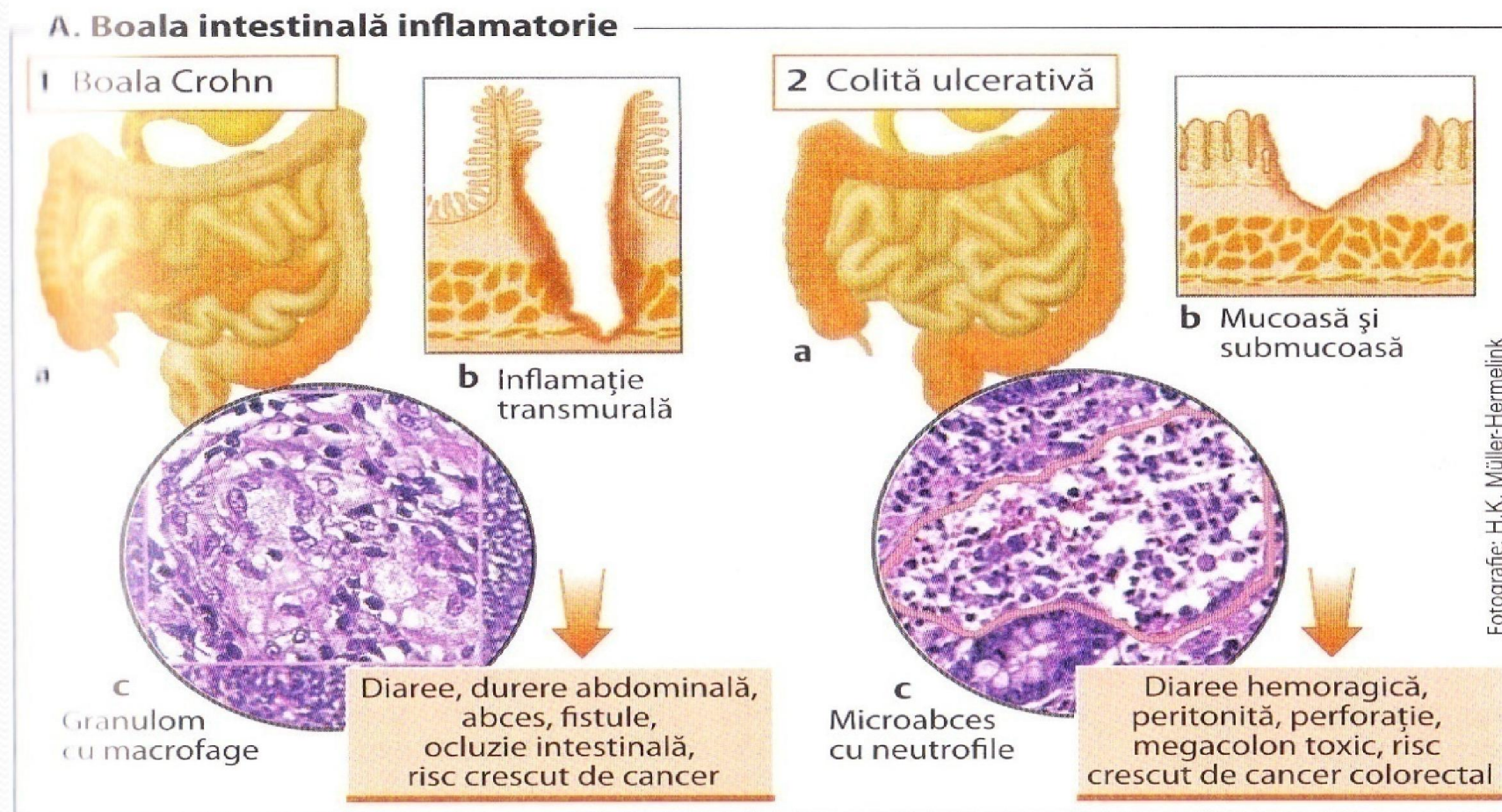
- Prin scăderea concentrației de săruri biliare în lumenul intestinal

Alergia la proteinele alimentare

- Poate însoți și agrava malabsorbția
- Frecvent întâlnită alergia la proteine
- la sugarul mic datorită:
 - *leziunilor intestinale*
 - *sistemului de apărare imatur*
 - *permeabilității intestinale crescute (pt Ag)*

Boala inflamatorie instestinală

Un grup de boli inflamatorii cronice de cauză necunoscută ale tractului gastro-intestinal

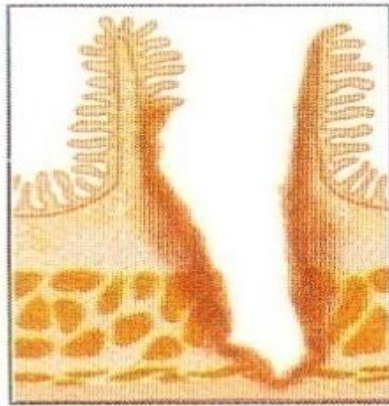


**Boala Crohn
Colită ulcero-
hemoragică**

Boala Crohn

A. Boala intestinală inflamatorie

I Boala Crohn



b Inflamație transmurală



c Granulom cu macrofage

Diaree, durere abdominală, abces, fistule, ocluzie intestinală, risc crescut de cancer

- Sediul - transmural cu extindere la țesuturile periintestinale și ganglionii limfatici sateliți. Inflamația nespecifică afectează preponderent intestinul subțire și gros
- Mecanism: Se presupune, că unele bacterii comensale pot deveni patogene în anumite circumstanțe și pot duce la pierderea toleranței sistemului imun al mucoasei intestinului subțire și gros.
- Geneza imunologică este confirmată de faptul, că manifestările extraintestinale reprezintă fenomene autoimune.

Mecanisme de protecție ale mucoasei intestinale

1. **Secreția de mucus** (celule caliciforme)
2. **Membrana enterocitelor**
3. **Joncțiunile strânse dintre celulele epiteliale**
4. **Prezența celei mai dense zone de țesut limfatic asociat mucoaselor** (Plăcile Payer). MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) MALT – constituie 25% din țesutul limfatic al organismului

Rol:

- *Protecție contra proliferării organismelor patogene*
- *Prevenirea formării substanțelor cu potențial antigenic*
- *Evitarea dezvoltării răspunsului imun potențial nociv.*

Dereglarea homeostaziei intraintestinale.

Peptoglicanii bacterieni (PGN) se leagă de receptorii TLR2

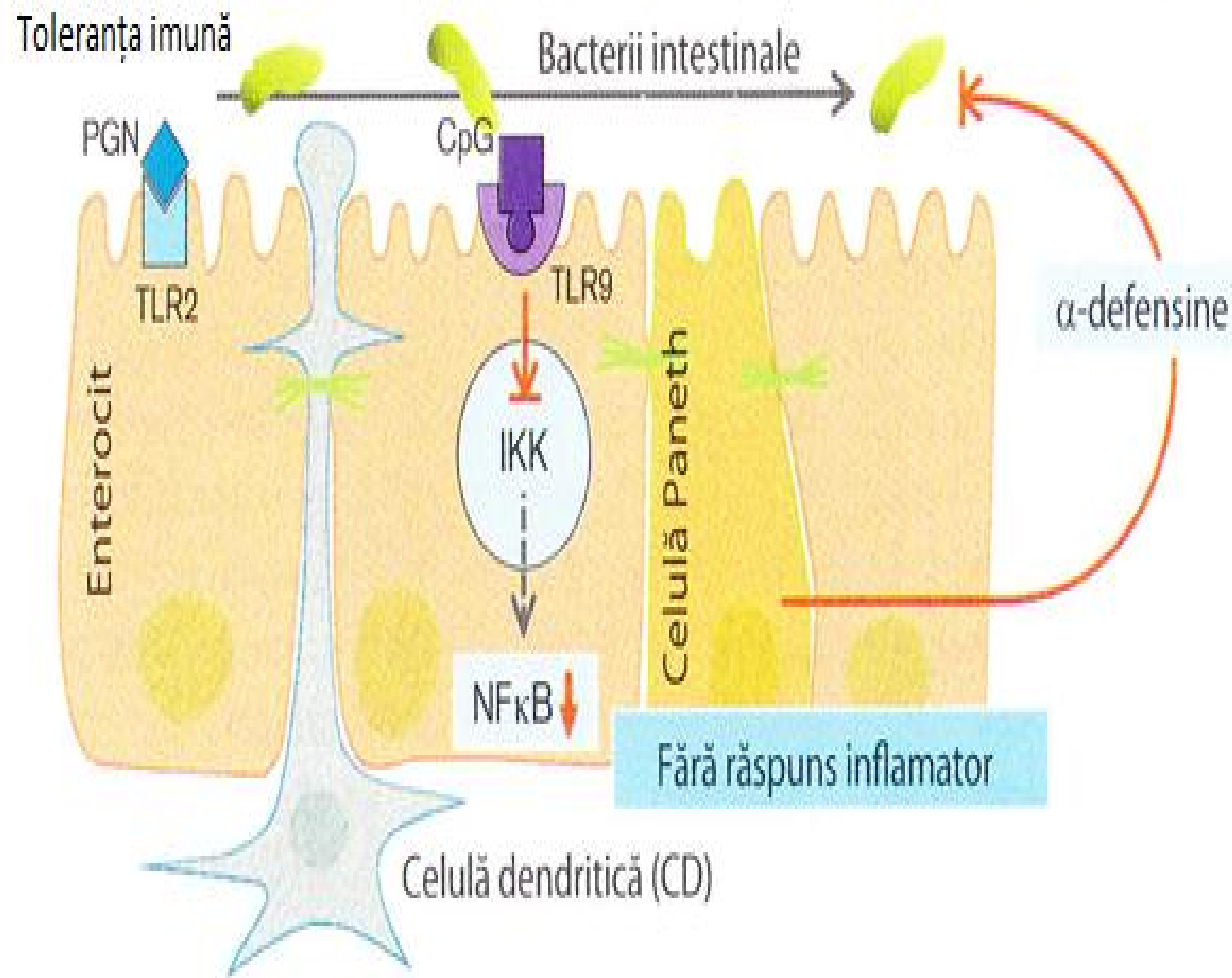
Dinucleotidul AND citozin –fosfatil-guanozină (CpG) se leagă de receptorii TLR9 a enterocitului

Activarea TLR9 inhibă activarea complexului IKB-kinaza (IKK) ce duce la inactivarea NFkB (factorului de transcripție)

Notă: Microflora intestinală este controlată de *α -defensine* (polipeptide citotoxice)

Defensinele – peptide eliberate de macrofage și eritrocite care formează canale ionice în membrana celulei țintă într-o manieră citotoxică nespecifică

Homeostazia normală floră intestinală / mecanisme de apărare a mucoasei și dereglarea acesteia

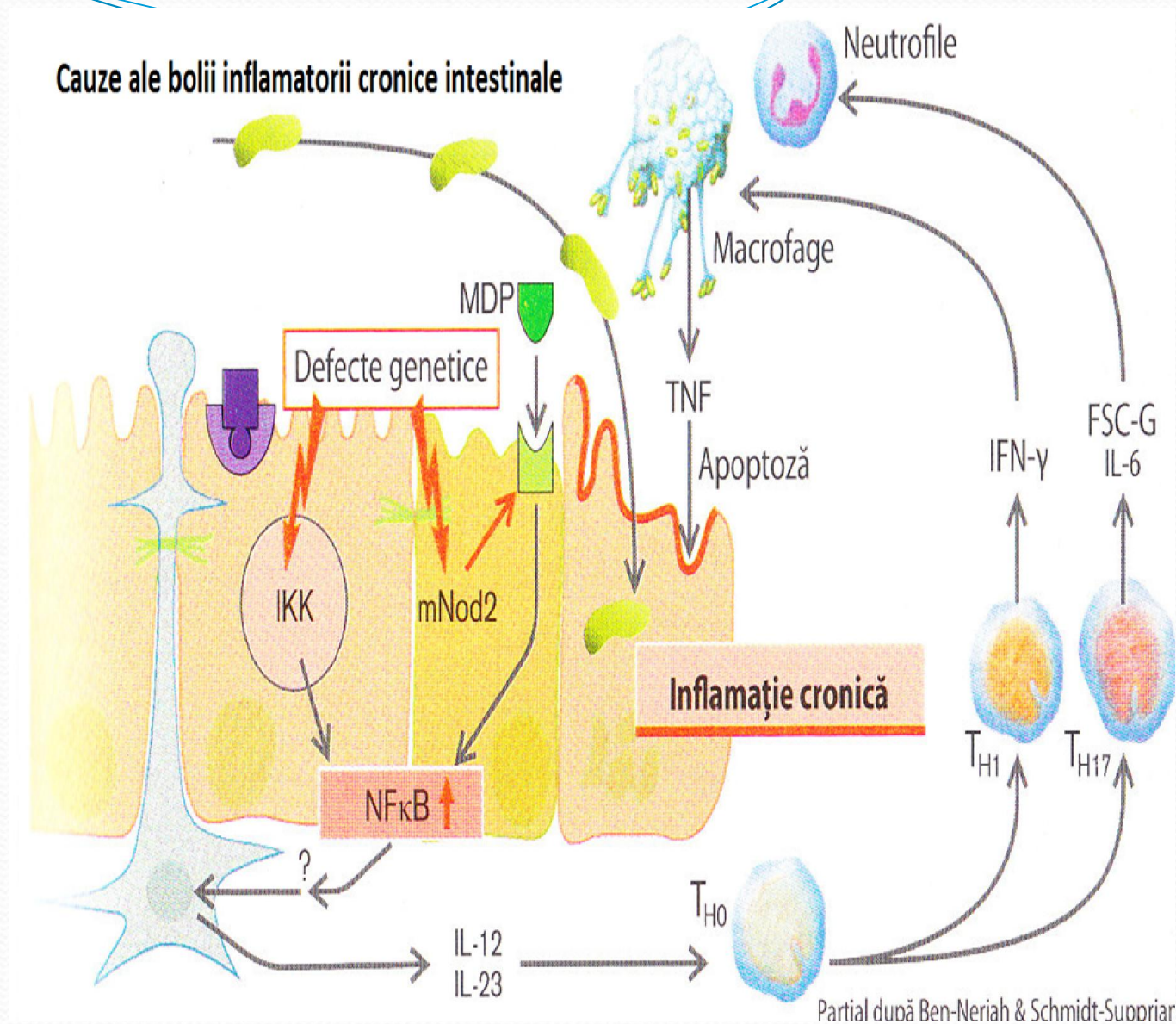


IKB-kinaza (IKK)

Este o proteină inhibitorie, ce joacă rol important în degradarea și inactivarea factorului NFkB

1. În absența IKK, **NFkB pătrunde în nucleu și stimulează expresia genică.**
2. **NFkB stimulează sinteza proteinelor matricei extracelulare, favorizând dezvoltarea fibrozei.**

Notă: **IKK** este activată de către TNF- alfa și Interleukina-12



MDP-receptor

Muramil dipeptid - în condiții normale distruge peretele bacterian, asigurând protecția antibacteriană a mucoasei intestinale.

*Activarea acestui receptor este realizată de către **celulele Panet** (din mucoasa intestinului).*

Mecanismele imune primare și secundare responsabile de inflamația mucoasei intestinale

- 1. **Activarea limfocitelor T -citotoxice** (eliberarea de *perforine*; *limfokine*);
- 2. **Atragerea și activarea fagocitelor** (eliberarea *eicosanoizilor*, *enzimelor lizozomale*, *radicalilor liberi*), ce duce la formarea infiltratului celular inflamator;
- 3. **Activarea complementului** (complex de atac membranar C5b-9; C3a C5a) , care realizează liza celulară, măresc permeabilitatea endoteliului capilar;
- 4. **Activarea sistemului kininelor** (hipermeabilizarea capilarelor; sindrom algic).
- 5. **Activarea celulelor endoteliale și mezangiale** (eliberare de citochine; factori de creștere – GN proliferative, GN-fibrozante).

Mecanismele patogenetice ale BII

- **Modificarea funcției de barieră a mucoasei intestinale**
(inclusiv mucinele și proteinele din cripte)
- **Receptorii de tip TOLL (TLR 1-13)** cu nucleotidele citosolice care leagă domeniul de oligomerizare a receptorilor tip NOD (NLR) , chemokinele și receptorii Fc.
- **Bacteriile saprofite**, în special colonice
- **Sistemul imunitar nespecific și specific** al intestinului (implică enterocitele)
- **Mecanisme genetice** (gene care cresc predispunerea la BII (NOD2/CARD15, DLG5, TNF ,TLR4, IL-1, IL-10.)

Defecte genetice

Produc o dereglare a homeostaziei între flora intestinală și mecanisme de apărare

Ex.:

- Defect genetic al IKK (complex IKB-kinaza)
- Absența receptorilor specifici TSLP
- Absența β -defensinei

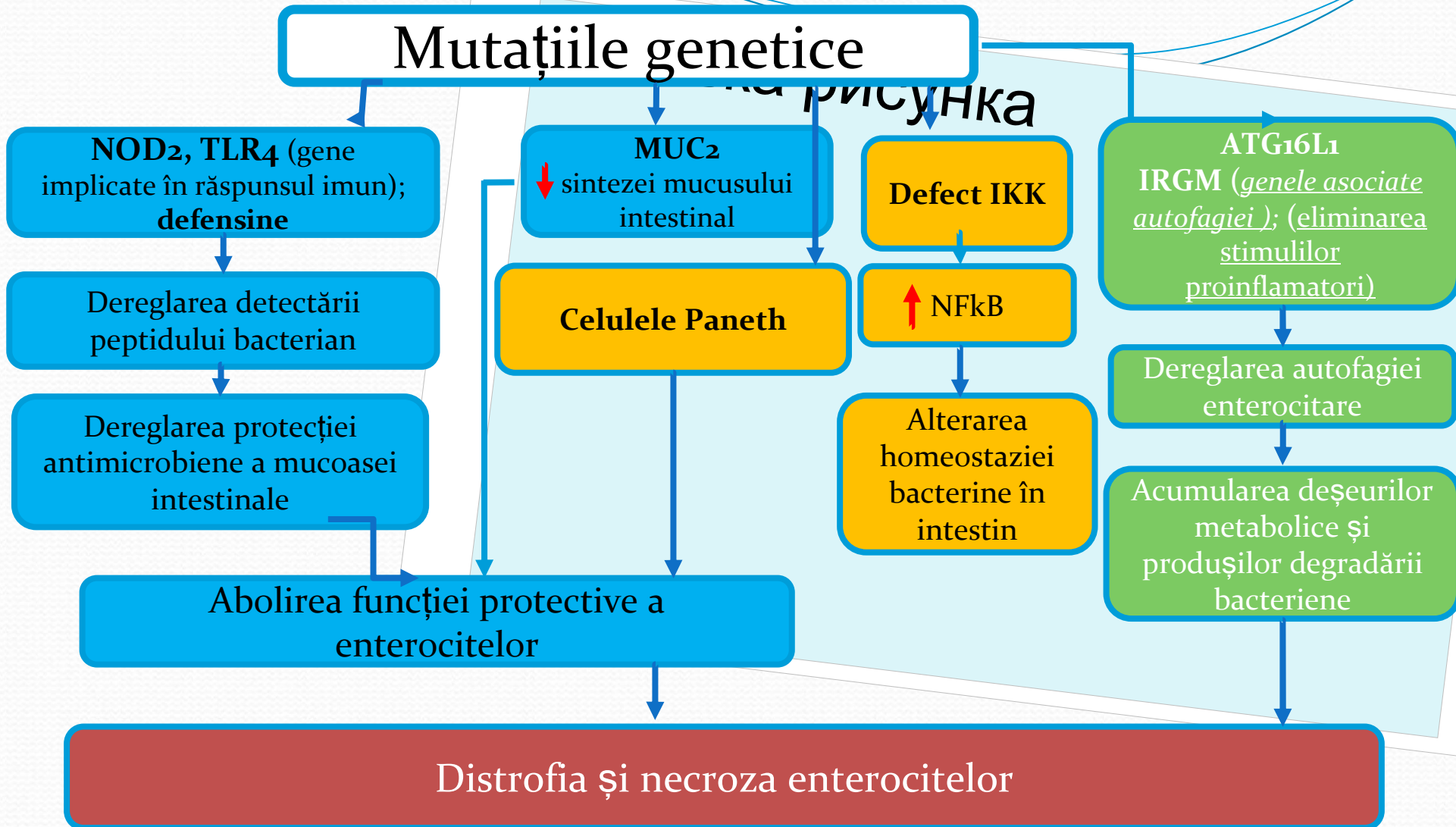


Activarea patologică a celulelor dendritice



Eliberarea în exces a IL₁₂ și IL₂₃
(inițierea inflamației)

Patogenia BII



NB: **Celulele Paneth** - asigură protecția antibacteriană prin creșterea sensibilității receptorului MDP (muramil-dipeptid) care în condiții normale distruge peretele celular al bacteriilor.

- Defect genetic al IKK (complex IKB-kinaza)
- Absența receptorilor specifici TSLP – limfoproteina stromală tipică (mecanism prin care filagrina induce inflamația)



Activarea patologică a celulelor dendritice



Proliferarea patologică a Th-1, Th-17.

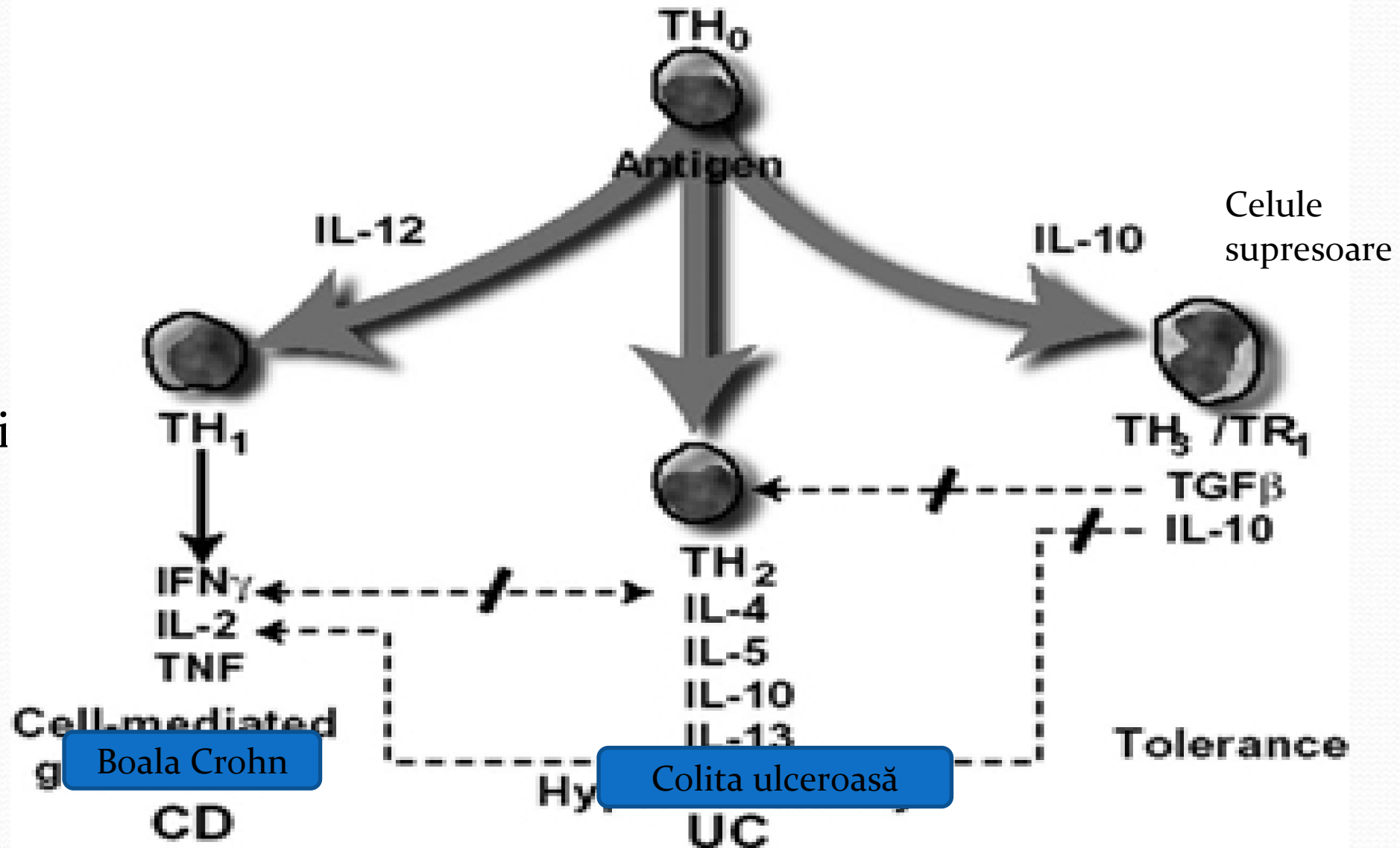


Eliberarea în exces a IL12 și IL23, IL-6,
(inițierea inflamației)



Autoagresiunea mucoasei (distrofie, necroză)

Diferențierea T limfocitelor în BII

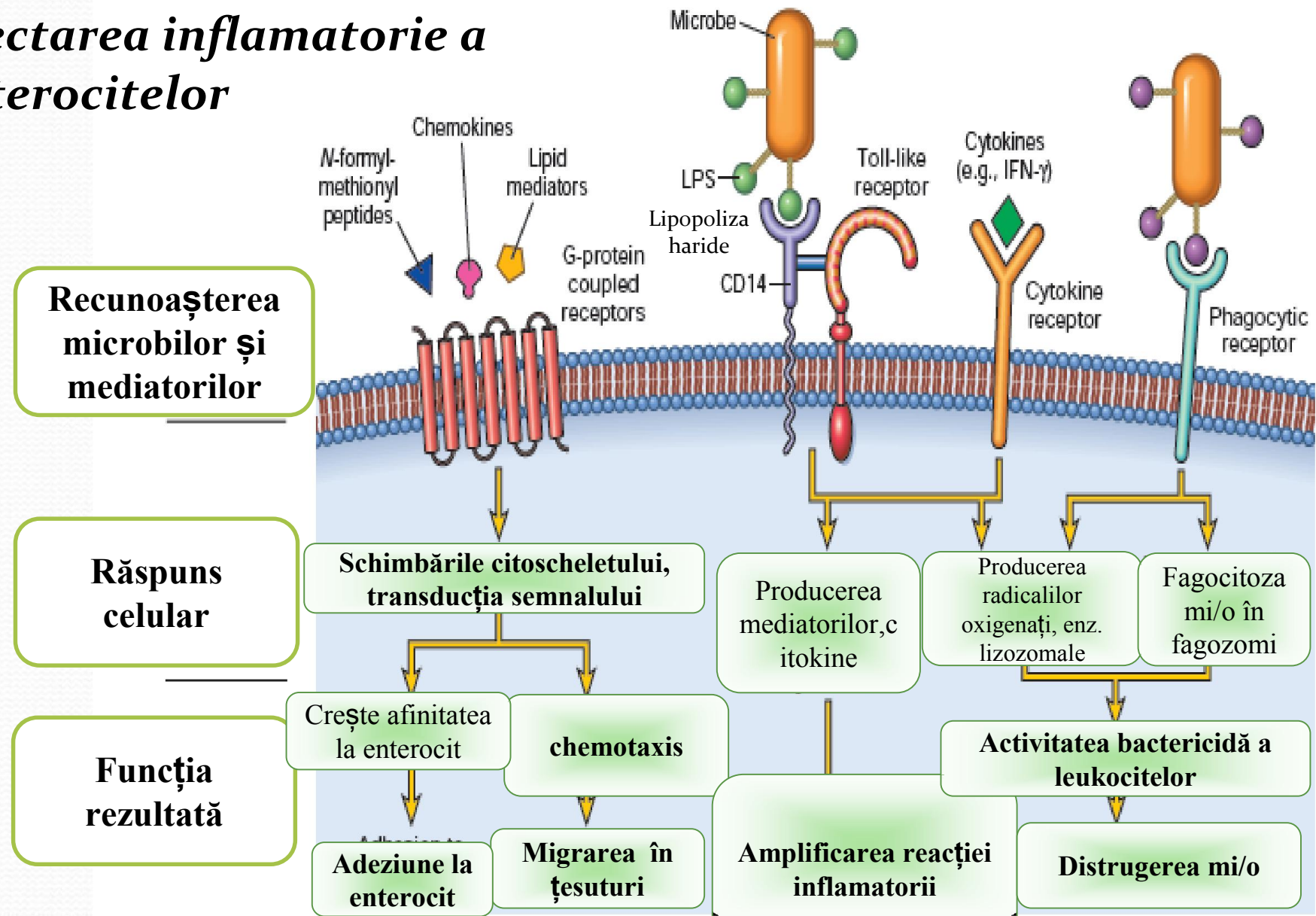


Calea de activare a T limfocitelor.

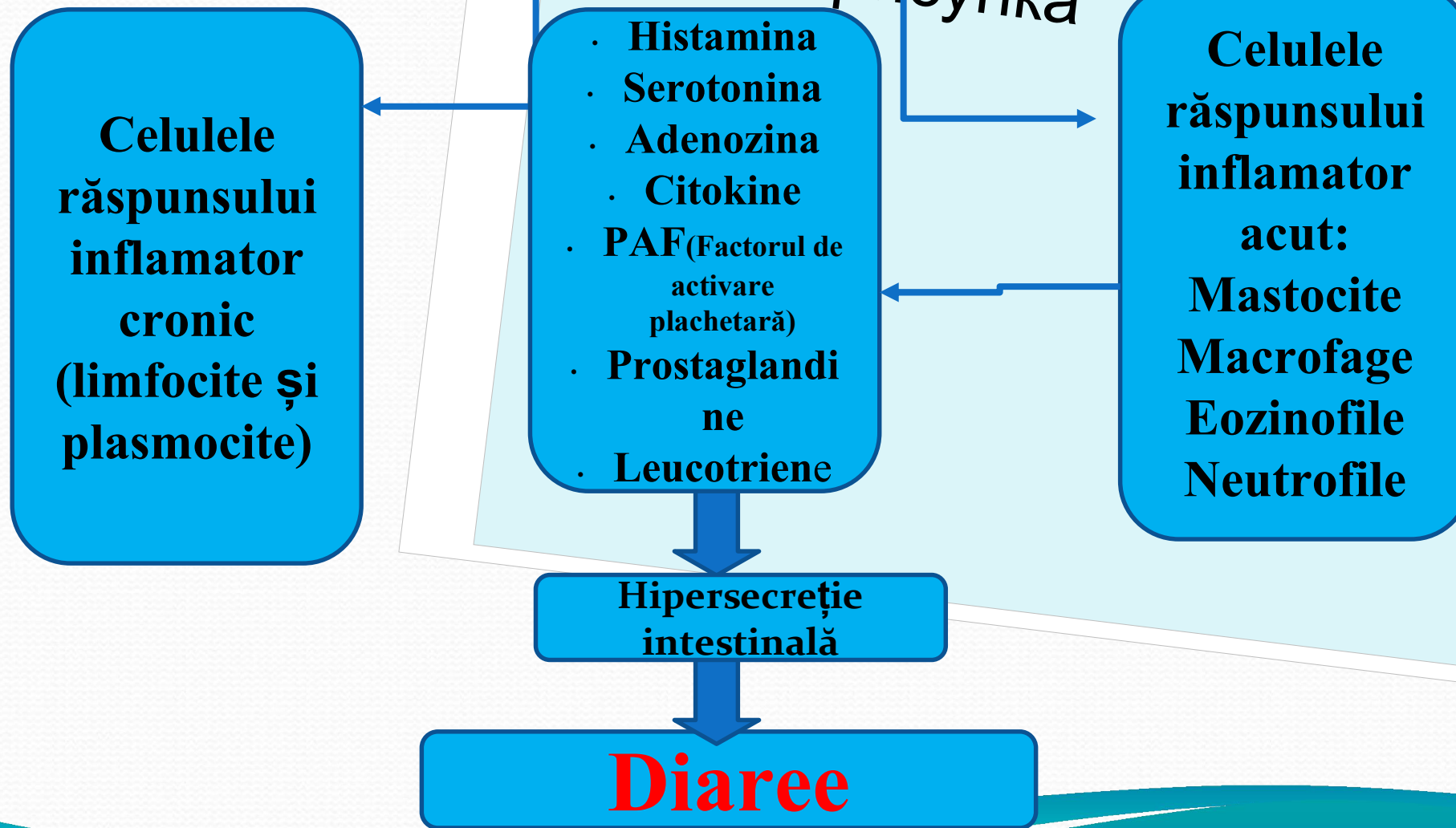
- 1. **CD (Boala Crohn)** este asociată cu activarea limfocitelor Th₁ de către IL-2. Acestea produc o cantitate considerabilă de interferoni (IFN)- γ , IL-2 și TNF.
- 2. **UC (Ulcerocolita hemoragică)** hipersensibilitatea este asociată cu limfocitele Th-2, ce se caracterizează prin producerea de IL-4, IL-5, IL-13, și alte citokine 48, 49.
- *Activarea Th₁ și Th₂ este stimulată de reducerea celulelor T supresor, Th₃ sau reglatoare TR-1 care sunt mediate de IL-10 și TGF β . Reducerea acestor celule supresoare poate cauza un răspuns imun necontrolat.*

Geneza posibilă a apariției diareei secretorii în inflamația mucoasei intestinale

Afectarea inflamatorie a enterocitelor



Leziunea inflamatorie a enterocitelor "lamina proprie"



Stimuli secretorii la nivel de mucoasă intestinală

- **Toxine/enterotoxine bacteriene(vibriionul holerei, stafilococul clostridium, E.coli ș.a)**
- **Substanțe produse de tumori (gastrina, calcitonină, VIP)**
- **Substanță secretagogă din adenomul de colon**
- **Laxativele**
- **Acizii biliari dehidroxilați**
- **Acizi grași cu lanț lung (stimulează secreția în colon a Cl-)**

Mecanismul corespunzător al diareei

**Sdr. Zollinger
Ellison**



**Hipersecreția de gastrină - Persistența
acidității în duoden - crește motilitatea
intestinului subțire;
Inactivarea enzimelor pancreatice-
maldigestie**

**Hipomotilitatea în
Simpaticotonie**



**Multiplicarea excesivă a bacteriilor în
intestinul superior cu efectele acestora
asupra secreției și reabsorbției intestinale
(inclusiv electrolitice)**

Carcinom tiroidian



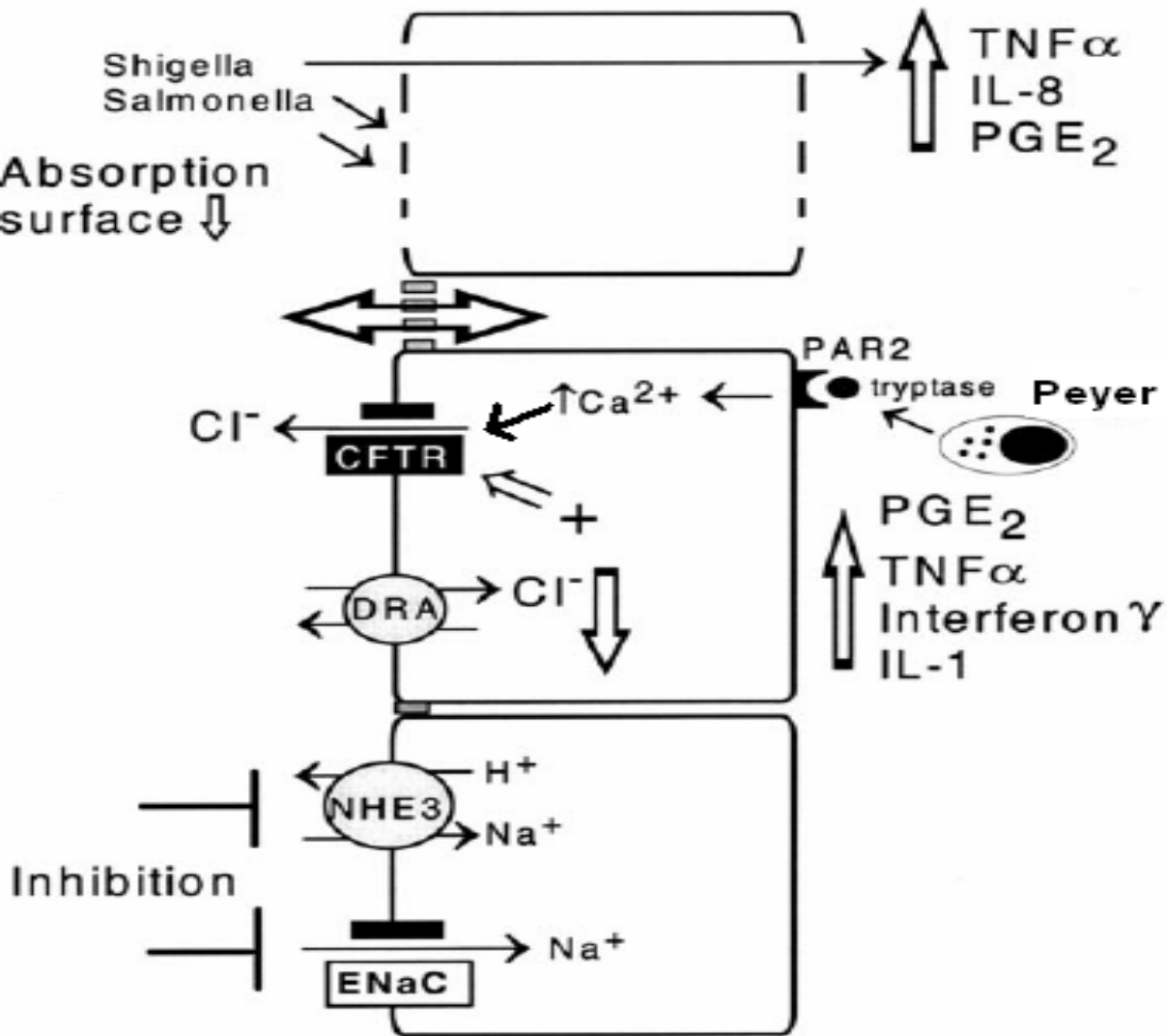
**Secreția de: serotonină, histamină,
catecolamine, kinine, prostaglandine,
substanța P în masa tumorală - efect
secretogog asupra mucoasei intestinului**

**VIPom (adenom din
celule non-B-
pancreatice**



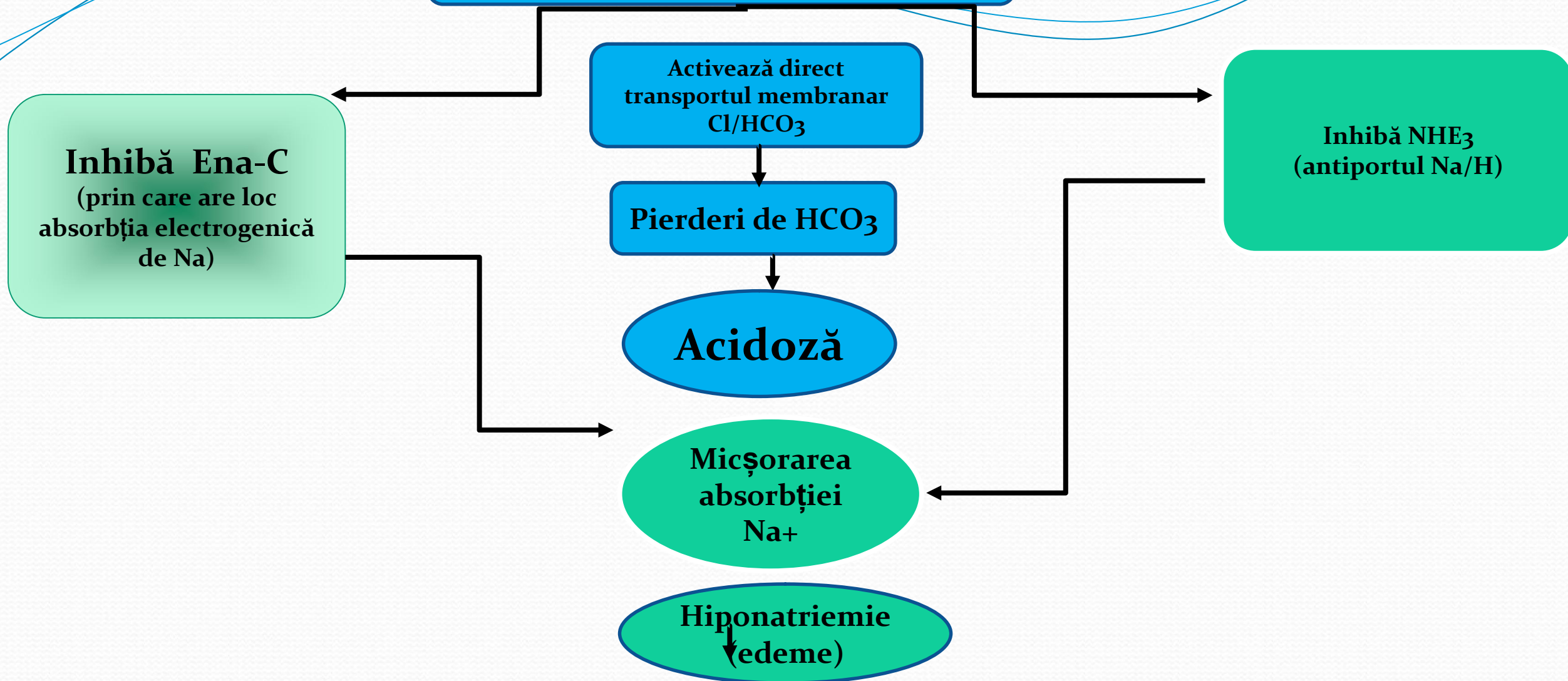
**Stimulează secreția de apă și electroliți,
acționând asupra receptorilor specifici ai
intestinului subțire cu activarea AMPc**

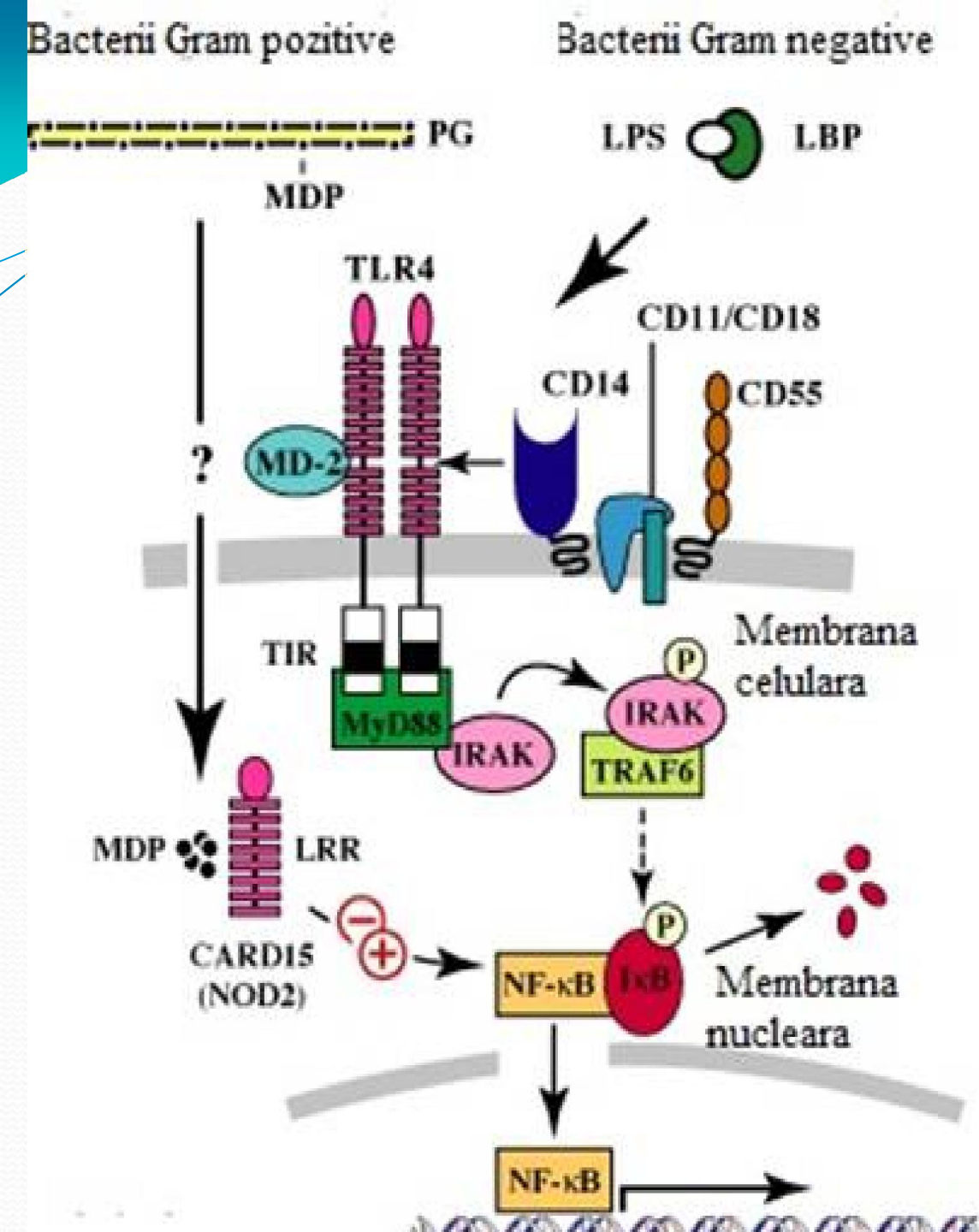
Diareea inflamatorie în BII



Citokinele proinflamatorii induc activarea triptazei prin intermediul limfocitelor plăcilor Peyer, care acționează asupra receptorilor PAR2 ce activează proteina G $\rightarrow \uparrow \text{Ca}$, activarea CFTR cu eflux de Cl . Atenuarea absorbției de Cl este legată de reducerea expresiei **proteinei membranare DRA** (canal anionic, de pe membrana apicală a enterocitului). **Toxinele** produse de Shigella și Salmonella induc descuamarea epitelului intestinal, cu scăderea suprafeței de reabsorbție și creșterea permeabilității joncțiunilor strânse dintre celulele epiteliale.

Activarea canalelor CFTR





Pacienții cu BII prezintă

anticorpi orientați
împotriva:

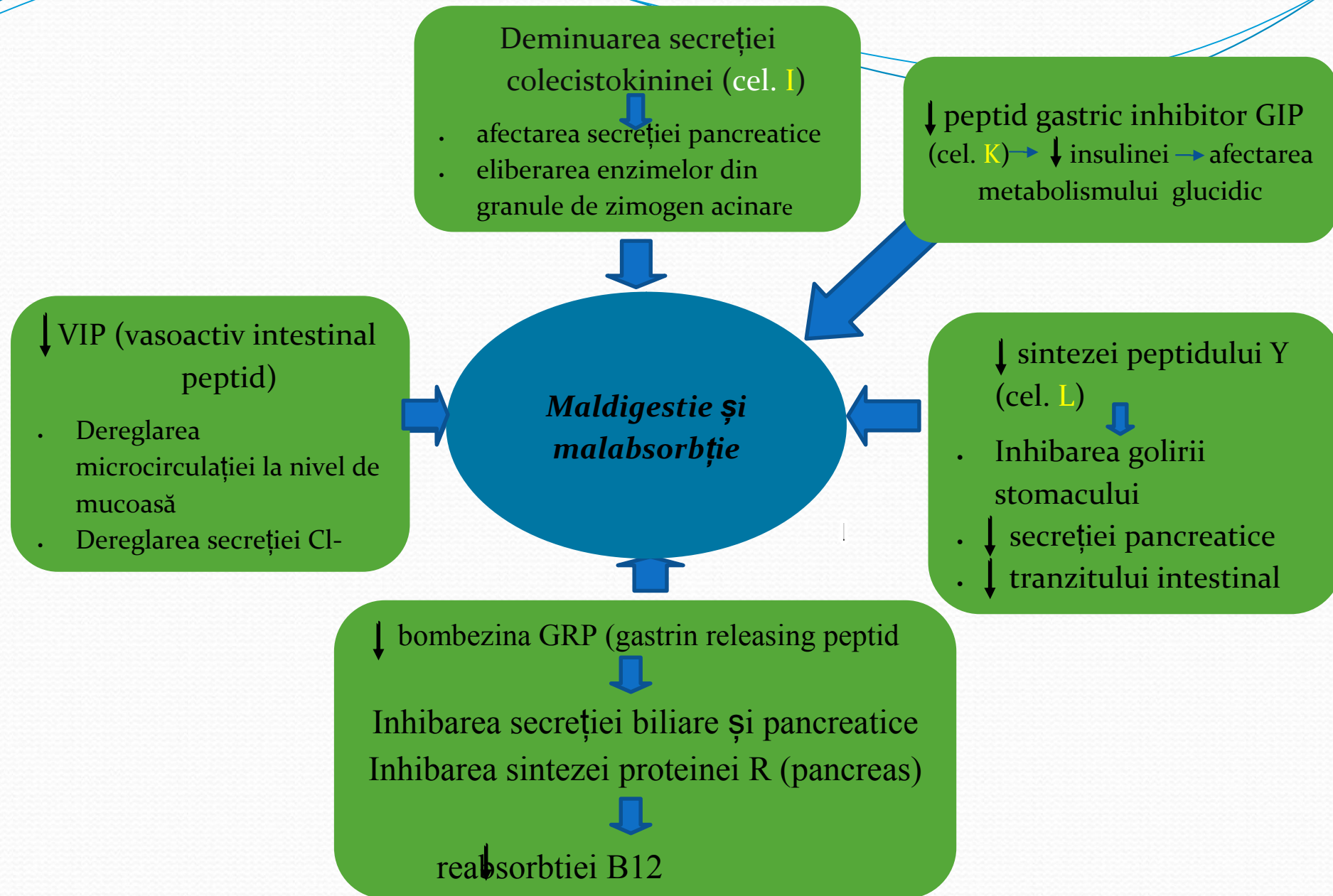
- **celulelor colonice** (celule caliciforme);
- **antigenelor bacteriene** de tipul E.coli
- **proteinelor străine**

Deficit local de IgA ar fi cauza intoleranței față de antigene endoluminale.

IgA – participă la reacția de neutralizare și aglutinare a antigenului și totodată activarea complementului pe cale alternativă

- Este exagerată funcția citolitică a limfocitelor citotoxice
- Nu există echilibru între T-helperi și T-supresori

Etiopatogenia maldigestiei și malabsorbției în BII

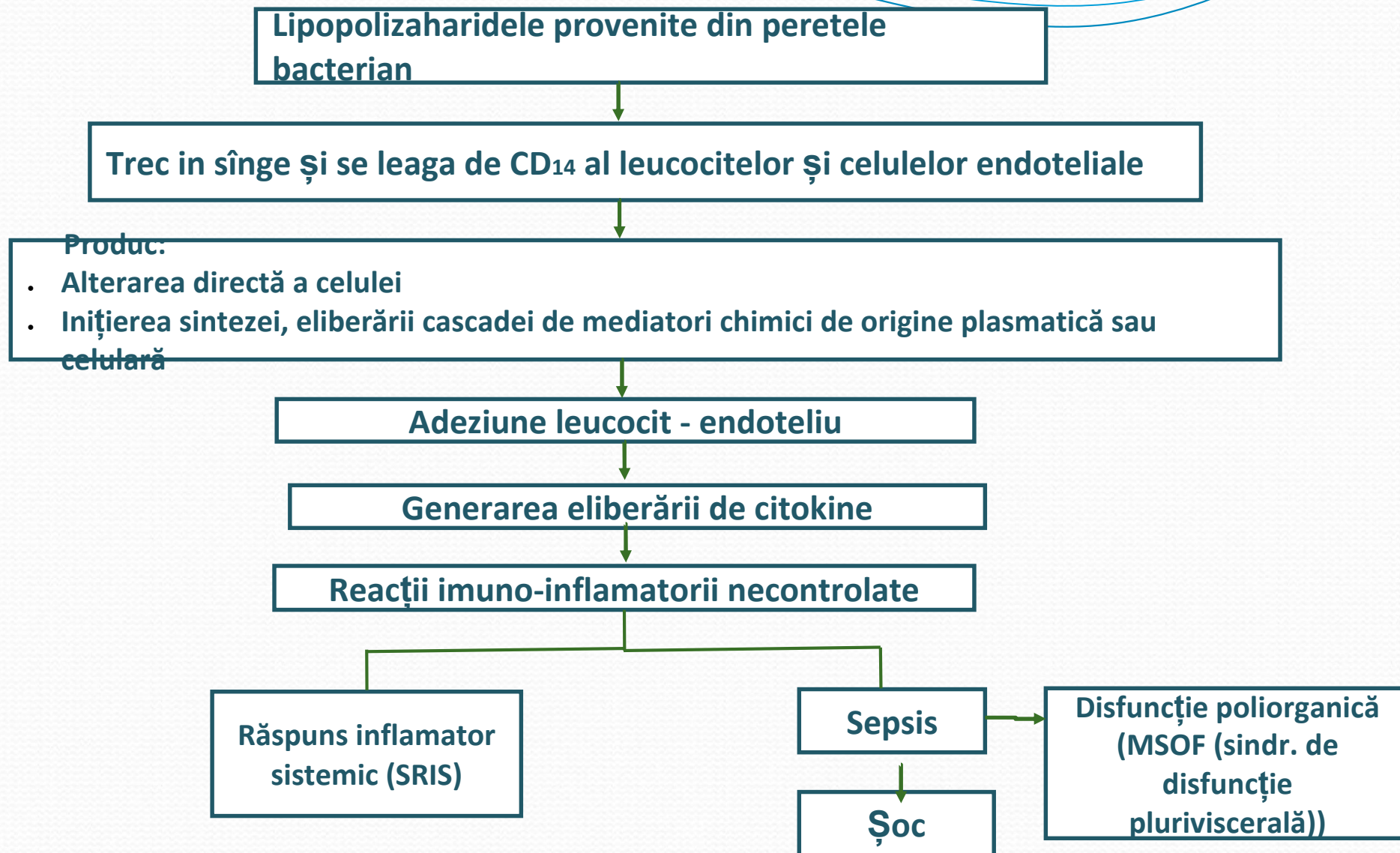


Colonoscopie

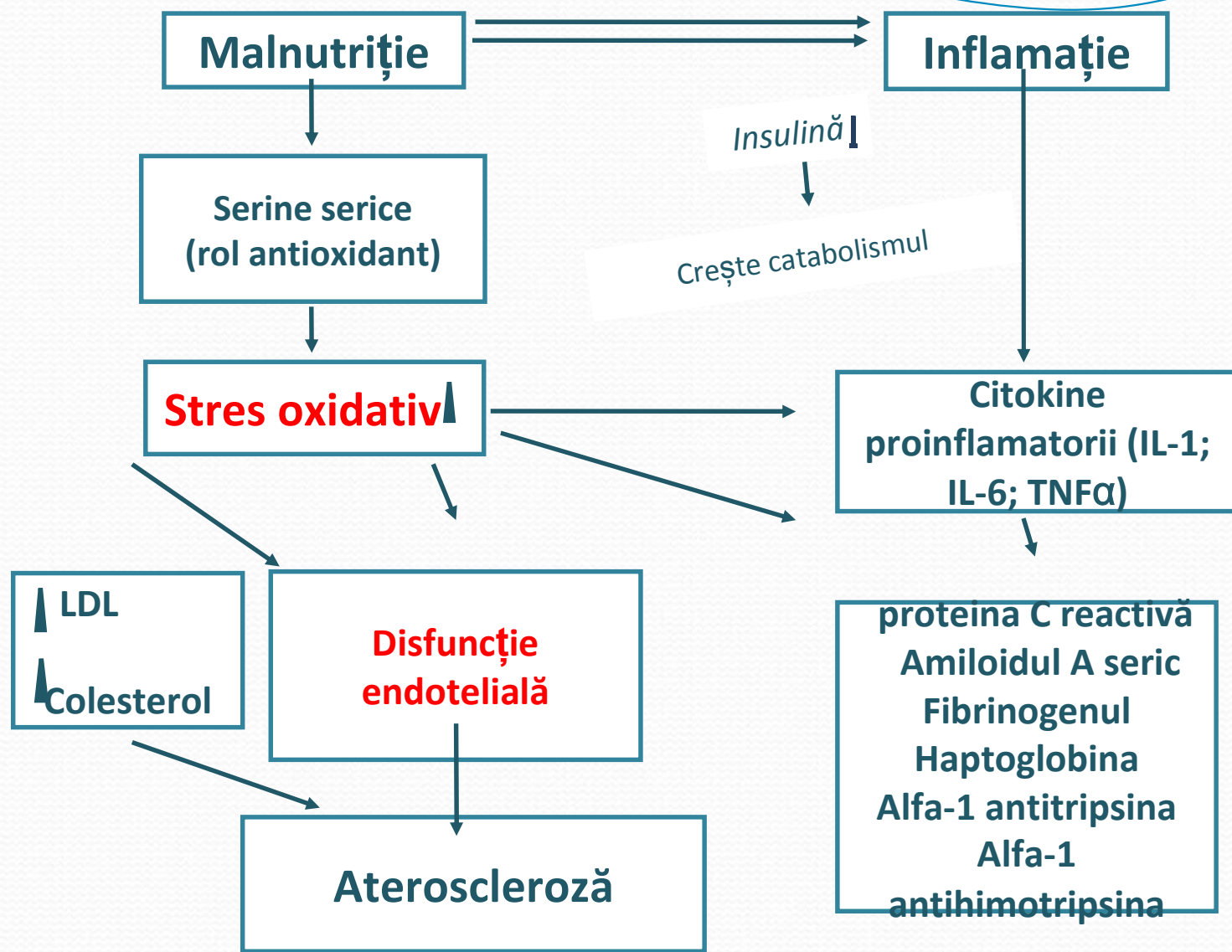
1. Aspect inflamator transmural
2. Ulcerații profunde cu fisuri transversale („pietre de pavaj”)
3. În toate straturile peretelui intestinal se prezintă abundant infiltrat inflamator limfoplasmocitar.



Mecanismul posibil al sindromului de disfuncție pluriviscerală MSOF în maldigesitie și malabsorbție



Patogenia hipercoagulabilității în BII

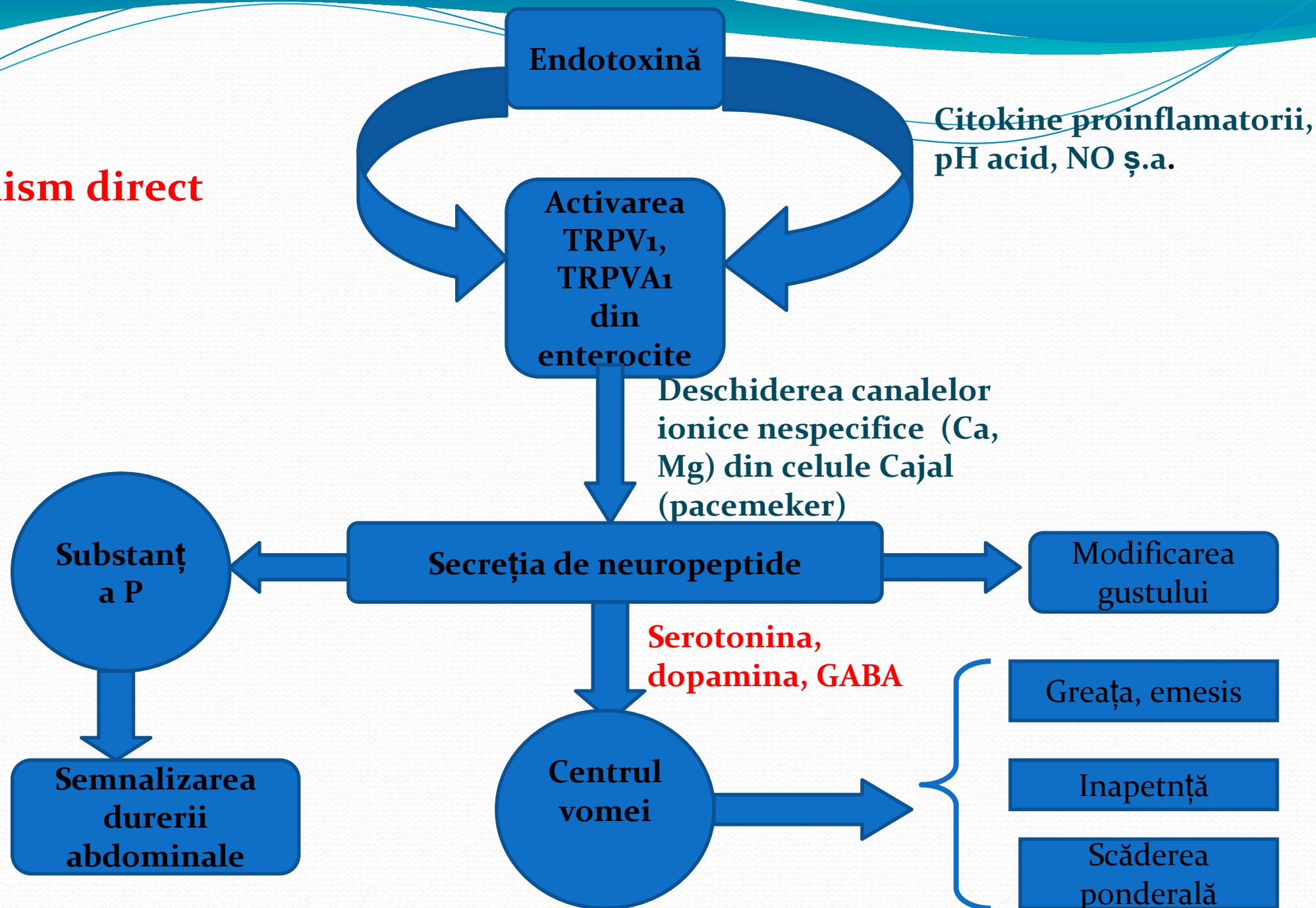


Caracteristici ale sindromului algic în BII

Durerea abdominală (corelează cu localizarea anatomică a procesului):

- **Ileonul terminal**-are localizare difuză, caracter polimorf și iradiază în spate
- **Colonul**-se ameliorează după eliminare de gaze sau defecație asocierea cu tenesme
- **Afecțiune rectală**-asociere cu hemoragie

Mecanism direct



Complicații locale și sistemice ce pot parveni în BII

Complicații locale

- 1. *Megacolon toxic* (pe radiografie abdominală diametrul colonic >> 6 cm)
- 2. *Abcese și fistule,*
- 3. *hemoroizi*
- 4. *Stenoze*
- 5. *Cancer*
- 6. *Ocluzie intestinală*

Complicații sistemice

Nutriționale și metabolice

(scădere ponderală, atrofie musculară, deficit electrolitic, hipoalbuminemie, anemie carențială)

musculoscheletice: artralгии, poliartrite.

hipobiliare: colelitiaze, ciroză biliară, carcinom al canalelor biliare, hepatită și ciroză.

Cutanate și mucoase: eritem nodos.

hematologice: anemie, tromboze, trombembolism

Renale: amiloidoză.

Cardiace: pericardite, miocardite, fibrilație.

Febră inexplicabilă

Consecințele pierderii ionilor de K în diarea secretorie

- Excitabilitatea celulelor nervoase scade (*hiporeflexie*)
- Excitabilitatea mușchilor scheletici scade (*adinamia*)
- Excitabilitatea musculaturii netede scade (*paralizia intestinului si a vezicii biliare*)
- Reduce conductanța canalelor de K^+ favorizând automatismul heterotopic al cordului → *fibrilația ventriculară*
- Scade recircularea K^+ → compromite activitatea $Na^+K^+2Cl^-$ → scade osmolaritatea medulei renale → se reduce mecanismul de concentrare a urinei → *poliuria*

Anomaliile imunologice intestinale

- **Boala Bruton** (*agama-globulinemie ereditară*)
- Mecanism: **absența plasmocitelor în mucoasa intestinală**
- Manifestări:
 - **diaree**
 - **malabsorbție**

Boala lanțurilor grele

- Manifestări:

1. Infiltrarea masivă și difuză a ganglionilor mezenterici cu plasmocite tinere, secretante.

- 2: Modificarea structurală a vilozităților intestinale (devin scurte și late)

- Notă: *boala are evoluție malignă (evoluează în limfom mediteranian)*

Factorii ce asigură secreția pancreatică

Secretina (mărește secreția de proteine, bicarbonat și H₂O).

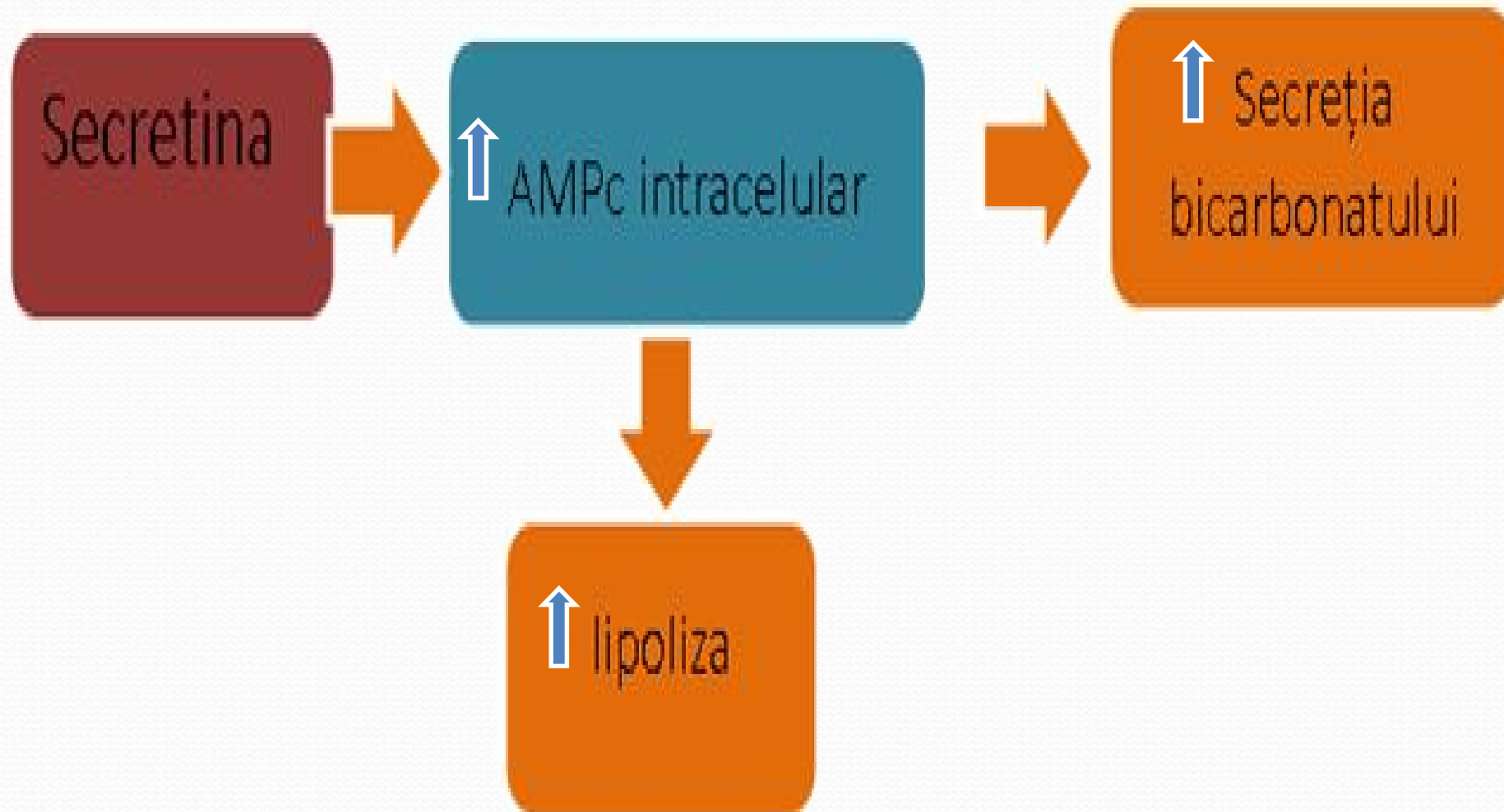
Colecistokinina (CCK)- stimulator enzimatic pancreatic.

Gastrina

Acetilcolina

Vagotonie

Mecanismul acțiunii secretinei



Colecistokinina



Eliberarea tripsinei

Activarea proenzimelor sucului intestinal
(chimotripsina, aminopeptidaza, elastaza,
amilaza, lipaza, nucleaza)



Marirea potențialului de
autodigestie (degradarea în
masă a proteinelor)

Insuficiența pancreatică

Alterarea difuză a pancreasului exocrin, caracterizată prin diminuarea debutului sau concentrației sucului pancreatic în săruri și enzime.

Enzime cu rol reglator:

- **Secretina**: stimulează secreția de apă și bicarbonat în celulele ductale;
- **Colecistokinina**: stimulează celulele acinare (eliberarea de tripsină).

Mecanismele, care inhibă autodigestia

- 1. Eliberarea enzimelor în formă inactivă;*
- 2. Păstrarea complexelor enzimaticice în granule de zimogen;*
- 3. Activarea enzimelor în intestin;*
- 4. Prezența inhibitorilor tripsinei în apropierea enzimei;*
- 5. Eliberarea intrapancreatică de tripsină în mici cantități, ce produce o degradare a enzimelor digestive în produți inerți;*
- 6. Eliberarea hidrolazelor lizozomale, când secreția și excreția acinară sunt blocate;*
- 7. Celulele acinare sunt rezistente la acțiunea tripsinei.*

Patogenia insuficienței pancreatice

Ipoteza necroză-fibroză:

In distrugerea pancreasului, *activarea simultană a necrozei și fibrozei* constituie veriga patogenetică de bază.

Pancreatitele acute: fibroza perilobulară blochează eliberarea secreției pancreatice (acumularea metaboliților lipidici stimulează fibroza);

Sistemele funcționale perturbate secundar instalării pancreatitei acute

1. **Sistemul respirator**: Sindrom de detresă respiratorie;
1. **Sistemul celular**, lezional: tubulonecroza asociată cu insuficiența renală acută (IRA);
2. **Sistemul hematologic**: activarea explozivă a leucocitelor; hemoliza patologică;
3. **Metabolice**: sechestrarea lichidiană, distrofia grasă difuză.

Patogenia pancreatitei cronice

*Veriga patogenetică de bază-
obstrucția canalului pancreatic.
Distrugerea progresivă a celulelor
acinare este însoțită de apariția
icterului și de creșterea nivelului
fosfatazei alcaline .*

Manifestările majore în pancreatita cronică

1. *Sindrom algic* (mecanism—obstrucția ductală);
2. *Malabsorbție* (apare, când distrugerea masei exocrine a pancreasului depășește 90%) Se manifestă prin *creatoree, steatoree, pierdere ponderală*;
3. *Diabet* apare prin scăderea masei endocrine. Este însoțit de scăderea asociată a *glucagonului*, întrucât insulele pancreatice sunt în totalitate distruse prin fibroză.
4. *Sindrom de detresă respiratorie.*

Patogenia afectării pulmonare în insuficiența pancreatică

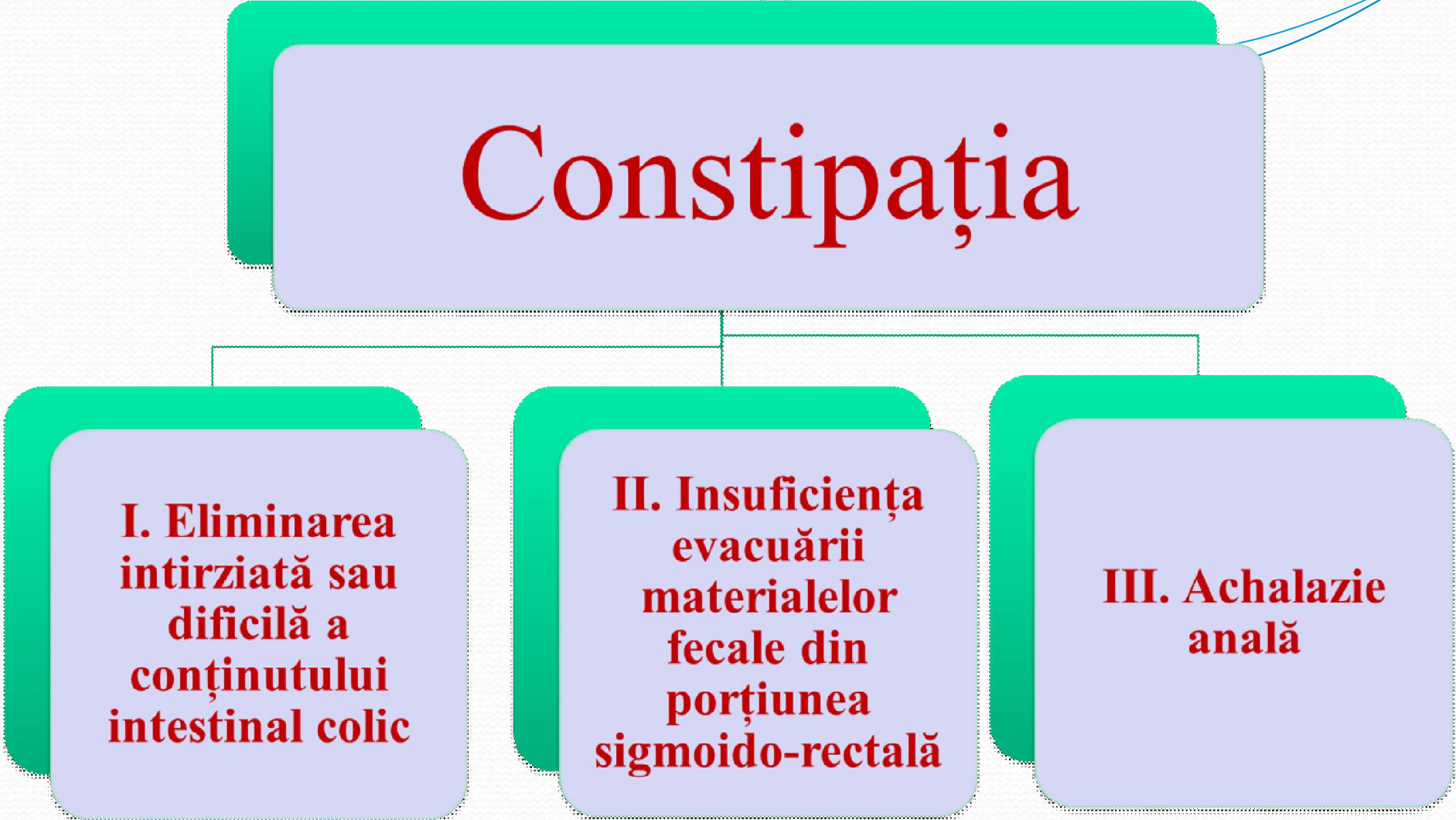
1. Enzimele pancreatice activate (elastaza și fosfolipaza A2) induc *leziunea endotelială pulmonară* și degradarea surfactantului.
2. Activarea intravasculară, rulara și aderarea la celulele endoteliale a leucocitelor induce *creșterea permeabilității vaselor pulmonare și instalează edemul pulmonar*;
3. Enzimele activate provoacă *sindromul de detresă respiratorie*.

Manifestări secundare în insuficiența pancreatică

Secundar eliberării enzimelor pancreatice, în forma lor activă, substanțele toxice rezultate din degradarea tisulară produc:

1. **Activarea citokinelor și a cascadelor plasmaticice a coagulării și a complementului, sistemul kininelor și cel fibrinolitic;**
2. **Asocierea tubulonecrozei și insuficienței renale acute (IRA);**
3. **Activarea leucocitelor.**

Constipația



```
graph TD; A[Constipația] --> B["I. Eliminarea intirziată sau dificilă a conținutului intestinal colic"]; A --> C["II. Insuficiența evacuării materialelor fecale din porțiunea sigmoido-rectală"]; A --> D["III. Achalazie anală"];
```

**I. Eliminarea
intirziată sau
dificilă a
conținutului
intestinal colic**

**II. Insuficiența
evacuării
materialelor
fecale din
porțiunea
sigmoido-rectală**

**III. Achalazie
anală**

Mecanisme patogenetice ale constipației

- **Tulburări ale tonusului muscular colonic (alterarea ganglionilor nervoși intramurali)**
- **Tulburarea reflexului de defecație (abțineri voluntare, lipsa condițiilor igienice).**

Tipuri de constipație

- *Spastică*
- *Proctogenă* (atonie cu încetinirea tranzitului în colonul terminal)
- *Mecanică* (tumori intracolice, tumori compresive, ptoză colică, megacolon)
- *Dishormonală* (hiperfoliculinemie)
- *Prin insuficiența funcției sigmoido-rectale*
- *Datorita inhibiției reflexe* prin leziunea canalului anal (ulcerații anale)
- *Constipații funcționale* (în deshidratări, ingestii de alimente sarace în celuloză ș.a)

Cauzele neurogene ale constipației

Absența congenitală a celulelor ganglionare din vecinătatea orificiului anal (*boala Hirschsprung*).

Mecanismul:

se produce spasm persistent al segmentului de colon afectat → sfincterul anal intern nu se deschide la umplerea rectului.

Leziuni nervoase ale MS cu întreruperea reflexelor intestinale (pseudoobstrucție).

Deinervarea ganglionilor intestinali (boala Chagas, megacolon).

Bolile nervoase sistemice (boala Parkinson, neuropatia diabetică, tabes dorsalis, scleroza multiplă).

Cauze miogene ale constipației

Distrofie musculară.

Sclerodermia.

Dermatomiozită.

Lupus eritematos sistemic.

*Mulțumesc pentru
atenție*

