

REZUMAT

Deși sunt foarte frecvente la animale, bolile hepatice, indiferent de etiologia lor (degenerative, inflamatorii, tumorale), primare sau secundare, specifice sau nespecifice, datorită manifestărilor clinice discrete și dificultăților în stabilirea unui diagnostic paraclinic de precizie, ele nu pot fi descoperite decât în stadiile cele mai avansate sau prin examen necropsic.

Teza de doctorat cuprinde 252 pagini și 190 fotografii color și este structurată în două părți distincte: partea I, care cuprinde date bibliografice referitoare la tema tezei și partea a II-a de cercetări personale efectuate pe parcursul elaborării prezentei teze.

În Partea I, extinsă pe 36 pagini, se prezintă stadiul cunoașterii morfofiziologice normale și patologice a ficatului la mamifere. Este structurată în două capitole în care sunt sistematizate informațiile culese din 166 surse bibliografice ce s-au constituit în baza de date necesară orientării și interpretării observațiilor personale și evaluării lor.

Partea originală a tezei, desfășurată pe 181 pagini, cuprinde materialul și metodele de lucru, rezultatele obținute și interpretarea lor și concluziile generale.

Investigațiile cu privire la morfopatologia ficatului la suine au fost efectuate urmărind metodologia de diagnostic morfologic recomandată de către *OMS* și *IISPV (IDSA)* pentru laboratoarele de profil din țara noastră

Materialul de studiu a fost reprezentat de ficatul și vezica biliară provenite de la 500 porci sacrificați de la o fermă de porci din raza județului Iași, la care s-au adăugat 39 cadavre porci aduși la DSVSA Iași pentru diagnosticul leptospirozei și 150 cadavre de la sala de necropsie a disciplinei de morfopatologie din cadrul FMV Iași. Dintre cele 689 cazuri, 160 au prezentat modificări morfopatologice de intensități variabile.

Organele recoltate au fost fotografiate și fișate, după care, în vederea examinării histologice, au fost selectate și prelevate câte 3 fragmente de ficat și vezică biliară de la fiecare porc sacrificat.

Metoda examinării a fost adaptată sistemelor anatomo-fiziologice ale organismului (Abricosov) și constă într-o inspecție prealabilă a topografiei și a raporturilor dintre organe în interiorul cadavrului, urmată de eviscerare pe aparate și examinarea detaliată a fiecărui organ.

În prima parte a necropsiei s-a urmărit: identificarea cadavrului (specia, rasa, sexul, vârsta, culoarea, talia, greutatea), starea de întreținere și modificările cadaverice (pentru a stabili vechimea cadavrului și data morții). A doua parte a necropsiei constă în examenul exterior și examenul interior după deschiderea marilor cavități.

Inspekția a urmărit culoarea ficatului, volumul, forma, proporția între lobi, depozitele patologice, formațiunile de suprafață, evidențierea lobulației (care la porc este normală); de exemplu, la carnivore ficatul are suprafața omogenă, evidențierea macroscopică a lobulației semnălând o modificare patologică

Tehnica uzuală de procesare histologică a probelor de țesuturi a urmărit prelucrarea fragmentelor de țesuturi recoltate, în scopul obținerii microsecțiunilor, care vor fi supuse unor metode histologice / histochimice de colorare, pentru efectuarea examenelor citohistochimice și/sau citohistopatologice.

Probele de țesuturi ce urmează a fi prelucrate pentru examene histologice ulterioare sunt procesate urmărind etapele: fixarea, fasonarea, refixarea, transferarea probelor, includerea în parafină și microtomia.

Rezultatele cercetării au scos în evidență prezența a numeroase procese patologice ale organului, produse de virusuri, bacterii, și paraziți.

Ficatul, organ parenchimos, respectiv bogat în țesut morfofuncțional specific și sărac în stromă vasculoconjunctivă de susținere, este expus relativ rapid după moarte modificărilor tisulare cadaverice; instalarea precoce a modificărilor postmortale ridică probleme de diagnostic morfologic, macro- și microscopic.

Dintre reacțiile celulare sinusoidale este foarte frecventă la suine *eritrofagocitoza*, intensă în celulele Kupffer, dar prezentă și în hepatocite și în histiocitele din spațiul port; asociată cu infiltrații limfoplasmocitare și necroze miliare orientează diagnosticul spre sindromul hemofagocitic asociat unor viroze, cu tropism hepatic, dar și spre stări de șoc sau reacții imune declanșate de alterarea membranei eritrocitare.

Celulele epitelioides și celulele gigante au fost identificate în panarterita nodoasă, mecanismul de fuziune fiind unul imun; la purceii cu salmoneloză subacută-cronică au fost observate celule mici cu mai mulți nuclei, provenite din fuziunea monocitelor-macrofage iar în colangiohepatita cronică, celule multinucleate provenite prin fuziunea sau prin plasmodierea hepatocitelor. *În diagnosticul diferențial intră celulele epitelioides și gigante prezente în leziunile tuberculozei produsă de tipul aviar, în cisticercocoză hepatoperitoneală și în ascarioză.*

Eritropoieza, identificată la purceii morți la vârsta de 7-10 zile, se recunoaște prin prezența unor aglomerări focale de celule din linia eritroidă în capilarele sinusoides și/sau în spațiile Disse, adiacente hepatocitelor, formate din puține eritroblaste și frecvente elemente în

stadiile intermediare și tardive de diferențiere; celulele sunt grupate în jurul unui macrofag voluminos sau al unei celule Kupffer, care frecvent se află în eritrofagocitoză.

Sunt identificate și descrise hepatocitele stelate, mono- și binucleate, asteroide, cu citoplasma omogenă și eozinofilică, precum și hepatocitele „mate” cu granularitate eozinofilă și PAS pozitivă, ambele tipuri fiind atribuite hepatitelor imune virale în patologia umană.

Citomegalia sau *megalocitoza*, cunoscută și sub denumirile de *modificare hepatocitară cu celule mari* (engl. *large cell change*) sau *displazie hepatocitară* este o formă de hipertrofie extremă caracterizată prin gigantism *nucleocitoplasmatic* asociat cu un grad variabil de atipie; în etiopatogeneza modificărilor sunt incriminate afecțiunile biliare care determină staza biliară în hepatitele virale, micotoxinele (în special, aflatoxinele), alcaloizii pirolizidinici, nitrozaminele, fitotoxinele și agenții alkilanți, intoxicația cronică cu cupru.

Sunt prezentate hiperplazia hepatocitară compensatorie, hiperplazia nodulară a hepatocitelor și hiperplazia nodulară regenerativă în ciroze, precizându-se semnificația lor și elementele histologice de diferențiere.

Hiperplazia canalelor biliare este provocată de obstrucții biliare, de invaziile parazitare, de acțiunea prelungită a unor substanțe toxice (alfa-tiocianți, alcaloizi pirolizidinici, dimetilnitrozamine, aflatoxine, etc.), de agresiuni virale și / sau imune; diagnosticul diferențial vizează adenomul și adenocarcinomul biliar.

Glicogenozele prin minus (glicogenolizele), mult mai frecvente și de mai mare interes patologic decât *glicogenozele*, sunt leziuni severe produse de boli metabolice, de substanțe toxice, boli infecțioase, parazitare etc., datorate reducerii capacității de glicogenogeneză; în *hipoglicemia purcelor*; factorul predispozant principal al bolii îl constituie rezerva de glicogen foarte scăzută, cu care se nasc purceii cantitate ce asigură doar un minim necesar de glicogen.

Din punct de vedere patogenetic, *steatoza hepatică* identificată doar la 4% din cazuri, poate fi *primară*, generată de toxice mitocondriale și hipoxie cu reducerea oxidației acizilor grași și *secundară*, determinată de agenți hepatotoxici infecțioși, imunologici, enzimatici, circulatori și nutriționali etc.; din punct de vedere al intensității procesului steatozic, la mamifere se pot deosebi *supraîncărcări* și *degenerescențe grase*.

Hepatozele hidroprotidice, surprinzător de frecvente, diagnosticate în diverse stări patologice, au fost identificate și descrise sub ambele forme cu multiplele lor varietăți și mecanisme patogenetice.

Hialinoza intracelulară sub forma unor incluziuni sferice PAS - pozitive și diastazorezistente poate fi expresia unui defect enzimatic ereditar, a autofagiei, fagocitării corpilor apoptotici, eritrofagocitozei, stocării complexelor imune sau a unor glicoproteine plasmatiche, agregatelor virale.

Fibroza hepatică reprezintă o creștere a cantității de matrice extracelulară asociată cu o modificare a tipurilor de colagen și a locurilor de depozitare; în fibroză, cantitatea de colagen, proteoglicani, fibronectină și acid hialuronic poate fi de până la 6 ori mai mare decât în ficatul normal. Sunt prezentate varietățile de fibroză intralobulară (centrolobulară, exolobulară și difuză), forțată, cicatriceală postnecrotică, multilobulară și fibroza dintre unitățile vasculare.

Tulburările circulatorii înregistrate au fost: hiperemia activă și pasivă, ischemia, hemoragia, macro- și microtromboza, telangiectazia și edemul.

Telangiectazia periportală și subcapsulară, prezentă la 2 porci, se caracterizează prin *dilatații sinusoidale* multiple delimitate de endoteliu, umplute cu sânge, diseminate în tot parenchimul, fără distribuție zonală. În pelioză, aceste spații sunt delimitate de hepatocite și nu de celule endoteliale iar parenchimul adiacent, produce prin compresiune, hernierea unor grupuri de hepatocite în spațiile cavernoase.

Hepatocitele apoptotice au forme concave, membrana celulară deformată, citoplasma condensată și acidofilă, nucleii în hiperchromatoză corticală sau rexă; corpii apoptotici lipsiți de blocuri cromatiniene, rotunjiți, acidofili și PAS pozitivi, prezenți în citoplasma hepatocitelor sunt cunoscuți sub denumirea de corpi Councilman având valoare în diagnosticul hepatitelor virale.

Necroza hepatică, mortificarea locală, relativ circumscrisă, a țesutului hepatic; apare prin acțiunea brutală a unor agenți necrozanti din mediul extracelular și prin mecanisme multiple, exprimându-se sub ambele tipuri: *necroza uscată* sau *de coagulare*, cea mai frecventă, și *necroza de colicvație*, *de lichefiere* sau *litică*.

Hepatitele sunt prezente în cazuistica noastră la 127 animale și se manifestă în toate variantele morfologice ale procesului inflamator.

Hepatita necrotică a fost diagnosticată sub forma *hepatitei necrotice miliare*, cu etiologie salmonelică, dar și ca *hepatită necrozantă*, în focare mari, atribuibilă germenilor *Costridium perfringens* și *Fusobacterium necrophorum*.

Hepatita purulentă produsă de diverse bacterii piogene, dintre care cea mai frecvent implicată în patologia suinelor este *Arcanobacterium pyogenes*, a fost observată în cazuistica noastră atât în forma *infiltrativă (flegmonoasă)*, cât și în cea *aposteomatoasă (în abcese)*; abcesele hepatice mature au structura clasică, fiind formate din cavitatea cu puroi și peretele structurat în trei zone: I. zona internă, alcătuită din macrofage și celule histiocitare adaptate funcției de fagocitoză; II. zona mediană sau reparatorie a peretelui abcesului, formată din limfocite, histiocite, fibroblaste, fibrocite și fibre conjunctive; III. zona externă, zonă de sechestrare, constituită din țesut conjunctiv fibros; abcesele situate superficial pot produce inflamația capsulei hepatice - *perihepatita fibrinoasă* sau *fibroasă*.

Hepatita eozinofilică a fost identificată atât în hepatitele parazitare cu localizare interlobulară, sub formă de traiecte în țesutul hepatic sau de abcese și granuloame eozinofilice, precum și în poliarterita nodoasă în faza leucocitoclastică.

Hepatita limfohistiocitară, ca formă predominant proliferativă de inflamație nonsupurativă, se clasifică, după evoluție în acută, subacută și cronică, iar după topografie, în două tipuri: intralobulară și interlobulară, nodulară și difuză; forma extralobulară poate fi portală, ca o aglomerare de 28-30 de limfocite, ca interlobulară sau polinodulară. Asocierea limfocitelor cu monocite – macrofage, orientează spre infecții cu virusuri sau germeni Gram-negativi, iar cu plasmocite, spre hepatopatii-imune sau autoimune; hepatita limfohistiocitară cu necroze și infiltrat inflamator limfohistiocitar este caracteristică infecțiilor salmonelice.

În hepatita limfohistiocitară cronică, cu raport supraunitar între infiltratul inflamator cu celule rotunde și componenta conjunctivă fibrocelulară, se deosebesc varietatea persistentă, limitată între plăcile terminale și varietatea agresivă, cu invazia infiltratului inflamator în lobul, *piece meal necrosis* și leziuni hepatocitare. Prezența granulocitelor în infiltratul inflamator orientează spre colangiohepatita cronică.

La 2 cadavre de porci tineri și la 7 animale adulte sacrificate pentru consum a fost identificată *ciroza hepatică* sau *hepatita cronică în stadiul final*, un proces cronic, difuz și ireversibil de cicatrizare substitutivă a unor leziuni necrotice lente prin proliferarea țesutului conjunctiv, uneori și a canalelor biliare, în detrimentul parenchimului, alterarea gravă a arhitecturii și remanierea parenchimului prin activitate regenerativă. Etiopatogenetic se disting ciroze metabolice sau toxice, posthepatitice, postnecrotice, congestive, biliare și criptogenice. Morfologic, *ciroza atrofică*, capsula hepatică este îngroșată și conectată cu septele groase care delimitează lobuli inegali proeminenți; iar în *ciroza hipertrofică* aproape fiecare celulă este înconjurată de țesut conjunctiv, prin dezvoltarea excesivă a fibrelor de colagen și compactizarea rețelei de reticulină la nivelul spațiilor Disse.

Hepatita interstițială multiplă este provocată atât de migrația stadiilor larvare ale nematodului *Ascaris suum* și ale trematodelor cât și de localizarea paraziților; leziunile de migrațiune larvară se manifestă prin tunele necrotice și hemoragiconecrotice, traiecte eozinofilice și în final fibroase, de cicatrizare, iar cele de localizare prin abcese și granuloame eozinofilice sau angiocolite.

Hepatitele cu celule gigante au fost identificate atât ca inflamații difuze cât și ca piogranuloame infecțioase și granuloame echinococozice (hidatice) cu structura caracteristică.

În puține cazuri au fost observate hepatocite stelate și mate (*ground glass hepatocytes*) glicogenozie adiacenta, celule apoptotice sub forma corpiilor acidofili Councilman, infiltrat inflamator limfoplasmocitar mai ales în spațiile porte, degenerare balonizantă, citolize și

micronecroze litice ca urmare a unor reacții imune citotoxice, fagocitoză în celulele Kupffer, incluzii, observații care obligă la investigații ulterioare în direcția existenței unor hepadnaviroze la porc.

Leziunile ductelor biliare au inclus, *metaplazia epitelială*, steatoza, hiperplazia canaliculelor biliare, colestaza extra- și intrahepatice și inflamațiile catarale, supurative, limfocitare și limfoplasmocitare, sclerozante, distructive și parazitare.

Colangita parazitată trematodozică identificată la două cadavre, cu leziuni de hepatită interstițială parazitată, s-a caracterizat prin canale biliare, mult dilatate, cu paraziți adulți și ouă și un catar abundent format din mucus, detritus necrotic, celule inflamatorii polimorfe, puține eozinofile și germeni, delimitate de fibroză.

În *colecistita cronică*, identificată la un porc adult sacrificat pentru consum, vezica biliară apărea ușor mărită, cu seroasa acoperită cu pelicule de fibrină și mucoasa gălbuie, uscată, cu eroziuni și ulceratii; microscopic, cutele mucoasei apar necrozate, astructurate, colonizate de bacterii, cu rare grupări de epiteliocite și celule caliciforme; și corionul îngroșat datorită unei infiltrații celulare difuze polimorfe nodulii limfoizi fiind rarefiate prin limfocitoliză sau înlocuiri de exsudat serofibrinoleucocitar.

Ficatul, organ cardinal din punct de vedere necropsic la toate speciile de animale, are la suine un tablou anatomopatologic foarte larg, constituit din toate categoriile de procese patologice fundamentale: tulburări de adaptare celulară, modificări de creștere tisulară, modificări circulatorii, inflamații. Cercetările efectuate aprofundează morfopatogeneza hepatopatiilor identificate și rezolvă în mare parte etiologia acestora.

Cu toate că patologia suinelor din fermele mari și mijlocii din țara noastră este dominată net de sindroamele micoplasmice (mai ales pneumonia enzootică) și cele virale specifice, bacteriile oportuniste și invaziile parazitare cu localizare hepatică ridică probleme suplimentare de sănătate și economice, prin confiscările totale și parțiale din abatoare;