

## **OBSERVAȚII EXPERIMENTALE ȘI CLINICE PRIVIND MORFOHISTOGENEZA STRUCTURILOR BILIARE INTRAHEPATICE IN CONDIȚII NORMALE ȘI PATOLOGICE**

L. *Seres-Sturm*, Magdalena *Seres-Sturm*

Deoarece în literatura de specialitate perpetuă păreri diferite cu privire la originea și histogeneza canalelor biliare intrahepatice normale și ale celor neoformate în diferitele hepatopatii, în ultimii ani am efectuat o serie de cercetări în legătură cu această problemă (1—11), observațiile noastre sintetizându-le în lucrarea de față.

### *Material și metodă*

Studiul nostru a fost efectuat pe un material experimental și anatomoclinic, prin prelucrarea histologică cu metode uzuale a fragmentelor de ficat recoltate.

1. Dezvoltarea căilor biliare intrahepatice s-a urmărit pe un număr de 28 embrioni și feți umani, între vîrsta de 6—32 săptămîni.

2. Regenerarea canalelor biliare din ficat a fost cercetată pe 60 șobolani albi masculi, cu o greutate corporală medie de 150 g, supuși unei hepatectomii subtotale, prin care s-a prelevat aproximativ 65% din masa totală a ficatului. Animalele au fost sacrificate la 3—21 zile postoperator, pentru a obține țesut hepatic din diferitele perioade ale procesului regenerativ.

3. Neoformarea ductulară a fost declanșată prin ligaturarea și secționarea canalului biliar principal la un număr de 80 șobolani albi. Animalele au fost sacrificate la 7—45 zile de la instaurarea colestazei mecanice.

4. Reacția neoductulară a ficatului a fost investigată la un număr de 20 bolnavi decedați de diferite forme de colestază cronică excretorie.

### *Rezultate și interpretări*

1. Dezvoltarea căilor biliare intrahepatice se extinde pe toată perioada embriofetală. Procesul de colangiogeneză se desfășoară în strînsă dependență cu organizarea arhitecturală a parenchimului hepatic și în relație cu apariția spațiilor vasculo-conjunctive intrahepatice, ca urmare a expansiunii venei porte. Schițele canalelor biliare din ficat apar în zonele de contact epitelio-mezanchimotoase. Ele au forma unor vezicule, delimitate

de celule hepatice. Treptat veziculele sînt sechestrare de țesutul conjunctiv periportal iar hepatocitele bordante metamorfozează succesiv în celulele epiteliale de tip biliar, dînd naștere la structurile bilioductulare caracteristice (fig. nr. 1).

Histogeneza și citodiferențierea celulelor epiteliobiliare este determinată de acțiunea morfogenetică a țesutului mezenchimal periportal, din hepatocitele aflate în contact cu acesta, printr-un fenomen de metamorfoză și de tranziție gradată. Așadar colagiogeneza hepatocitogenetică reflectă o interrelație epitelio-mezenchimatoasă cu rol formativ în organogeneza căilor biliare intrahepatice.

2. Cercetînd modul de regenerare a arborelui biliar intrahepativ în procesul de hepatoregenerare experimentală, s-a putut stabili că în raport cu recuperarea biomasei pierdute, în anturajul noilor spații vasculo-conjunctive portale mici, apar grupuri hepatocitare prevăzute cu un nucleu clar ovalar și o citoplasmă bazofilă. Aceste celule se organizează în cordoane pline și tuburi, dobîndind treptat aspectul celulelor epiteliobiliare (fig. nr. 2).

Morfogeneza regenerativă a canalelor biliare intrahepatice reflectă de asemenea o interacțiune dintre componenta hepatoepitelială și cea mezenchimală a ficatului în regenerare. Originea hepatocitară a celulelor epiteliobiliare regenerate denotă că rezecția subtotală de ficat declanșează fenomene histogenetice asemănătoare cu cele întîlnite în colangiogeneza embriofetală, determinată de interacțiunea epitelio-mezenchimală cu efect morfogenetic.

3. În raport cu durata stazei mecanice a bilei, pe lîngă leziunile hepatocelulare regresive și hiperplazia țesutului conjunctiv periportal, parenchimul hepatic este invadat de un număr din ce în ce mai mare de neoformațiuni ductulare. Zona de contact dintre parenchimul hepatic și țesutul conjunctiv hiperplaziat activat reprezintă sediul intenselor procese morfogenetice de proliferare ductulară. Hepatocitele de la acest nivel au aspectul unor celule dediferențiate, care printr-o tranziție gradată, metamorfozează în celulele ductulare ale structurilor biliare neoformate (fig. nr. 3).

Neoformarea ductulară din ficat, consecutivă colestazei mecanice experimentale, este determinată de perturbarea raportului parenchimo-stromal din organ. Sub acțiunea retenției bilei, leziunile hepatocelulare regresive sînt soldate cu scăderea capacității collagenofrenatoare și collagenolitice a parenchimului ficatului (pierderea funcției morfostatice asupra stromei), ceea ce va genera hiperplazia și activarea țesutului conjunctiv kiernanian. Sub efectul morfogenetic al acestuia, hepatocitele dediferențiate periportale printr-o metamorfoză succesivă vor rezulta celulele ductulare neoformate. Secvențele neoformării ductulare reflectă o redeschidere a mecanismelor histogenetice elaborate în cursul colangiogenezei hepatocitogene.

4. Aspectul histologic al ficatului în colestaza cronică excretorie oglindește leziuni similare cu cele întîlnite după ligaturarea canalului biliar principal în condiții experimentale: modificări regresive hepatocitare, hiperplazie și hiperactivitate conjunctivală și intensă reacție neoductulară. În zona limitrofă parenchimo-conjunctivală o parte din hepatocitele dediferențiate dau naștere unor insule celulare metamorfozate, care se diferențiază treptat în celule neoductulare (fig. nr. 4).

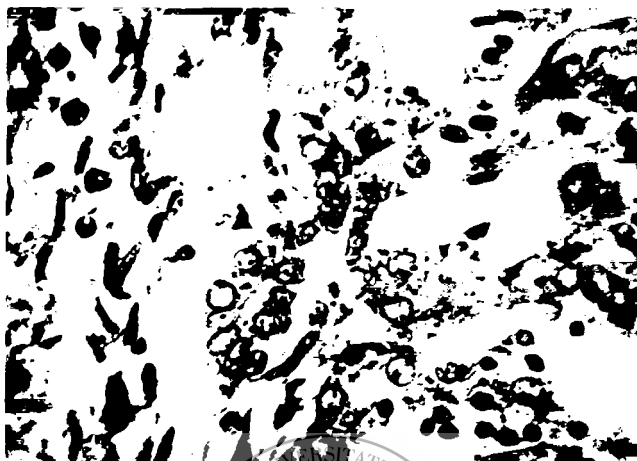


Fig. nr. 1: Geneza ductulară în aria periportală hepatică. Făt uman, 20 săpt. Col. Székely-Goldner, mărire: 300 X

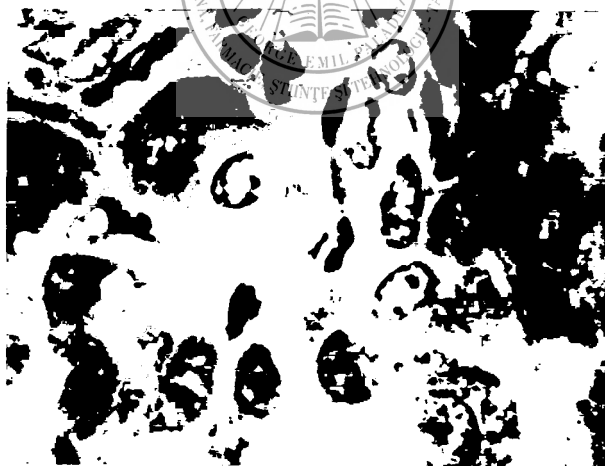


Fig. nr. 2: Metamorfoza hepatocitelor în celule epitelio-biliare în procesul de hepatoregenerare. Ficat de șobolan la 7 zile după hepatectomia subtotală. Col. H.E., mărire: 900 X

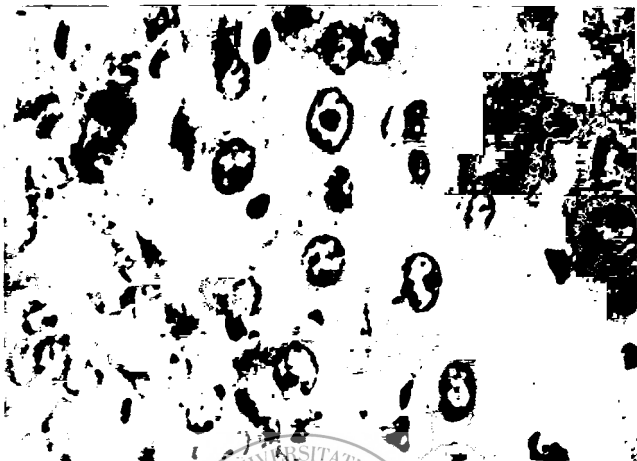


Fig. nr. 3: Reacția neoductulară. Ficat de șobolan la 3 săptămâni după ligaturarea canalului biliar principal. Col. H. E., mărire: 900 X

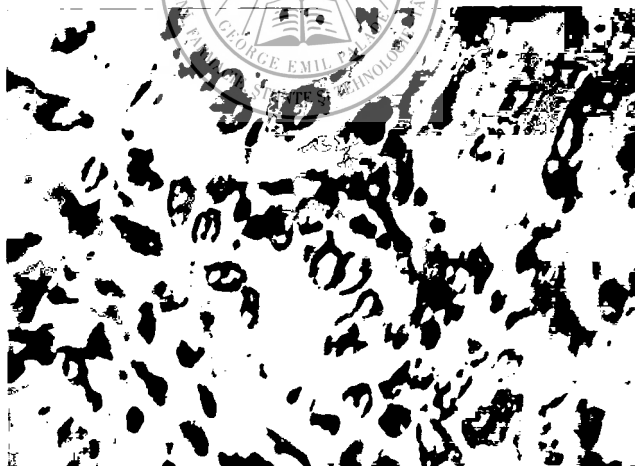


Fig. nr. 4: Neoformare ductulară în aria de contact epiteli-conjunctivală hepatică. M. I. de 17 ani, dg. coleastă cronică interlobulară.

În reacția neoductulară din sindromul colestatic, structurile biliare apar ca consecința aceluiași fenomene morfohistogenetice pe care le-am observat în condiții experimentale, oglindind reviviscenta colangiogenezei embriofetale.

### Concluzii

1. În formarea și neformarea structurilor biliare intrahepatice acționează mecanisme morfogenetice unitare, determinate de interrelația epitelio-mezenchimatoasă din ficat.

2. Mecanismele histomorfogenetice ale colangiogenezei embrio-fetale sînt potențializate și rețrăite în procesul de regenerare a arborelui biliar intrahepatic și în reacția neoductulară a ficatului.

3. Celulele epiteliobiliare din constituția canalelor biliare intrahepatice iau naștere fie din hepatocitele slab diferențiate (colangiogeneză hepatocitară embriofetală și regenerativă) fie din hepatocitele dediferențiate, acestea din urmă rezultînd structurile neoformate (reacția neoductulară a ficatului). Aceste hepatocite sînt dispuse în zona limitrofă parenchimo-conjunctivală, dispun de o plasticitate histogenetică crescută, și generează printr-o metamorfozare gradată și diferențiere divergentă celulele epiteliale de tip biliar.

4. Factorul morfogenetic primordial în formarea și neformarea ductulară îl constituie prezența țesutului mezenchimos tinăr (embrionar) sau activat (în condiții patologice) din spațiile portale hepatice.

### Bibliografie

1. Maros T., Seres-Sturm Magdalena, Keresztessy K. A.: Rev. Roum. Morph. Embriol (1977), 2, 137; 2. Seres-Sturm L. și colab.: Ses. anuală centr. cerc. med. Tirgu Mureș, 1977. Vol. rez. 73; 3. Seres-Sturm L. și colab.: Exp. Path. (1975), 11, 215; 4. Seres-Sturm L. și colab.: Acta Anatomica (1977), 3, 314; 5. Seres-Sturm L., Seres-Sturm Magdalena: Al X-lea Simp. de morfologie, Cluj-Napoca, 1979. Vol. rez. 61; 6. Seres-Sturm L., Seres-Sturm Magdalena: 4 th Int. Symp. Morph. Sci. Toledo (U.S.A.), 1979, Abstr. 48; 7. Seres-Sturm L., Seres-Sturm Magdalena: 5 th European Anatomical Congr. Prague, 1979, Abstr. 376; 8. Seres-Sturm L., Maros T., Seres-Sturm Magdalena: Rev. Roum. Morph. Embriol. (1980), 3, 275; 9. Seres-Sturm L., Maros T., Seres-Sturm Magdalena: Rev. Roum. Morph. Embriol. 1980, 4, (sub tipar); 10. Seres-Sturm Magdalena, Maros T., Seres-Sturm L.: Rev. Roum. Morph. Embriol. (1978), 3, 249; 11. Seres-Sturm Magdalena, Seres-Sturm L.: 5 th European Anatomical Congr. Prague 1979. Abstr. 377.

L. Seres-Sturm, Magda Seres-Sturm

### EXPERIMENTAL AND ANATOMOCLINICAL OBSERVATIONS REGARDING THE MORPHOHISTOGENESIS OF THE INTRAHEPATIC BILIARY STRUCTURES IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

We made comparative investigations regarding the origin and histogenesis of the intrahepatic biliary structures in embryofetal cholangiogenesis, hepatoregenera-

tion and the ductular reaction of the liver in experimental and clinical cholestasis.

The epithelio-biliary cells result from the weakly differentiated and dedifferentiated hepatocytes from the parenchymo-conjunctival contact zones. These cells have an increased histogenetic plasticity and a capacity to transform into cholangiocytes under the influence of the active mesenchymatous tissue.

In the formation and neoformation of the intrahepatic, biliary structures there occur unitary morphogenetic mechanisms, which are determined by the epithelio-mesenchymatous interactions, elaborated during the ontogenesis and revived in the regeneration and neoformation of the biliary ductules.

*Sosit la redacție: 20 octombrie 1980*

---